

# UC Irvine

## UC Irvine Previously Published Works

### Title

[Questions unanswered and Answers unquestioned: what we do and do not know about women and kidney diseases. Reflection on World Kidney Day and International Women's Day].

### Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/0h98b3j9>

### Journal

Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia, 35(1)

### ISSN

0393-5590

### Authors

Piccoli, Giorgina B  
Alrukhaimi, Mona  
Liu, Zhi-Hong  
[et al.](#)

### Publication Date

2018-02-01

### Copyright Information

This work is made available under the terms of a Creative Commons Attribution License, available at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Peer reviewed

**Cosa sappiamo e cosa non sappiamo in materia di donne e malattie renali: domande senza risposta e risposte da definire. Riflessioni a proposito del World Kidney Day e dell'International Woman's day**

cap.1

**Giorgina B Piccoli<sup>1,2</sup>, Mona Alrukhaimi<sup>3</sup>, Zhi-Hong Liu<sup>4</sup>, Elena Zakharova<sup>5,6,7</sup>, Adeera Levin<sup>8</sup>**



Giorgina B Piccoli

A nome del World Kidney Day Steering Committee\*

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

<sup>1</sup>Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino, Italy

<sup>2</sup>Nephrology, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France

<sup>3</sup>Department of Medicine, Dubai Medical College, Dubai, United Arab Emirates

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

<sup>5</sup>Nephrology, Moscow City Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup>Nephrology, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup>Nephrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup>Department of Medicine, Division of Nephrology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

**ABSTRACT**

Una malattia renale cronica (o CKD da chronic kidney disease) è presente in circa il 10% della popolazione mondiale: la CKD è riconosciuta a livello mondiale come una delle 20 principali cause di morte e l'impatto sui pazienti e sui loro familiari può essere devastante. Nel 2018, la data dei due eventi World Kidney Day e International Woman's day, coincide. Questa sincronia può portare a riflessioni sullo stato di salute delle donne, sia rispetto alle comunità in cui vivono ed operano, sia rispetto alle generazioni future, focalizzando l'attenzione sulla salute dei reni e sugli aspetti peculiari delle malattie renali nella popolazione femminile, per una migliore consapevolezza delle malattie e delle terapie.

Le ragazze e le donne, che rappresentano circa il 50% della popolazione mondiale, apportano un enorme contributo alla società e alle famiglie. A livello mondiale, una discriminazione di genere limita la possibilità di accesso alla scolarità, alle cure mediche ed al coinvolgimento in studi clinici.

La gravidanza è una situazione esclusiva delle donne, nel cui contesto possono svilupparsi malattie renali acute e croniche, con un impatto a breve lungo termine sulla salute, e potenziali ripercussioni sulle generazioni future; la gravidanza è però anche un'occasione preziosa di diagnosi tempestiva di una malattia renale preesistente. Numerose malattie autoimmuni sono più frequenti nelle donne; anch'esse possono compromettere la gestazione e la salute del feto.

Le donne in dialisi hanno comorbidità differenti rispetto agli uomini; per quanto riguarda il trapianto renale, le donne sono più propense a offrirsi come donatrici piuttosto che ad esserne beneficiarie.

In questo editoriale abbiamo focalizzato l'attenzione su alcuni temi importanti che riguardano le donne, la salute dei reni e le malattie renali. Ci siamo interrogati su domande rilevanti che al momento non hanno risposta, auspicando di offrire un aiuto concreto per un domani caratterizzato da outcomes adeguati per tutte le donne del mondo.

**PAROLE CHIAVE:** donne, accesso alle cure sanitarie, salute renale, malattie renali acute e croniche, medicina di genere

**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. World Kidney Day and International Women's Day in 2018 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 those learnings 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 on 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, and 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

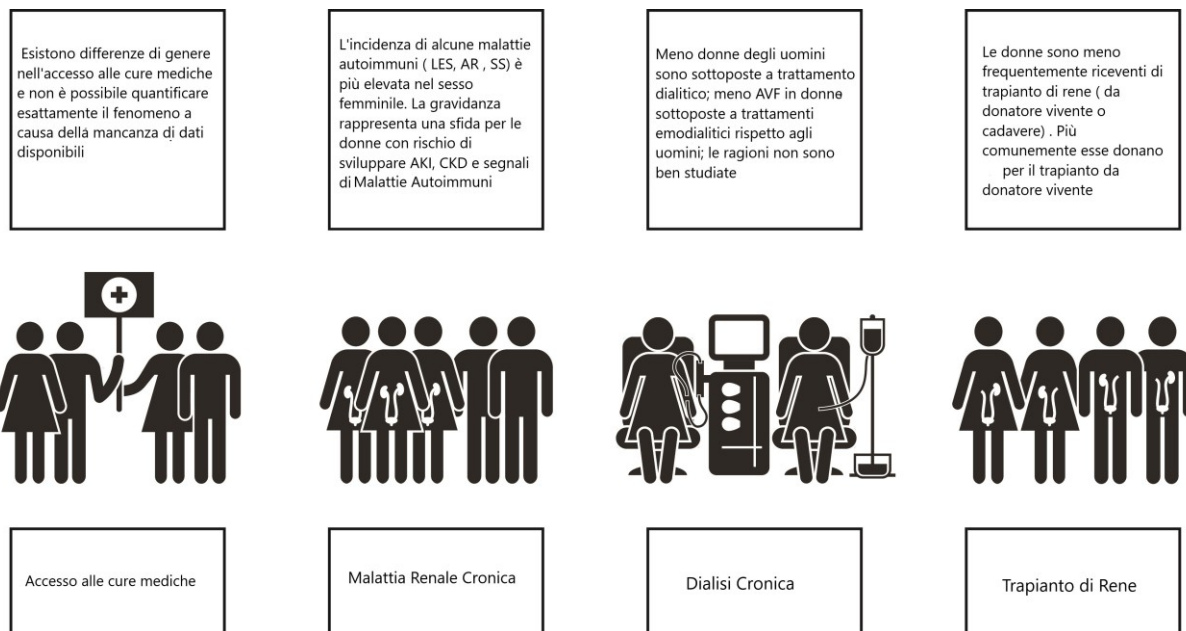
## INTRODUZIONE

Una malattia renale cronica (CKD, da Chronic Kidney Disease) è presente in circa il 10% della popolazione mondiale adulta: la CKD è riconosciuta a livello mondiale come una delle 20 principali cause di morte e l'impatto sui pazienti e sui loro familiari può essere devastante (1). Nel 2018, la data di celebrazione dei due eventi World Kidney Day e International Woman's day coincide. Questa sincronia può indurre a riflessioni sullo stato di salute delle donne, sia a livello delle comunità in cui vivono ed operano, sia per quanto riguarda le generazioni future, focalizzando l'attenzione sulla salute renale, per aumentare la conoscenza e la consapevolezza degli aspetti peculiari delle malattie renali nell'universo femminile.

Le ragazze e le donne, che rappresentano circa il 50% della popolazione mondiale, apportano un enorme contributo alla società. Le donne danno alla luce i figli e ne curano la salute; contribuiscono a sostenere il benessere della famiglia e della comunità. Tuttavia, ancora nel XXI secolo le donne non vedono sempre riconosciute le loro potenzialità in ambito professionale e devono spesso ancora lottare per ottenere i diritti che sono concessi "d'ufficio" alla controparte maschile; in molte realtà socio-culturali non è riconosciuta l'eguaglianza di genere in ambito lavorativo e sociale.

A livello mondiale esistono realtà in cui la disparità di genere è estrema, sia in termini di diritto allo studio sia di accesso alle cure sanitarie. In ambito scientifico, le donne sono rappresentate in misura statisticamente inferiore in molti studi, per cui le raccomandazioni di buona pratica clinica si basano in genere su dati meno consolidati (Figura 1).

**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; AI = autoimmune; AVF = fistola aterovenosa.**

In questo editoriale abbiamo focalizzato l'attenzione su alcuni temi importanti a proposito di donne, salute dei reni e malattie renali. Ci siamo interrogati su alcune domande rilevanti che al momento non hanno risposta. In tal senso, auspichiamo che il nostro lavoro possa essere una base per un domani caratterizzato da outcomes equi ed adeguati per donne e uomini a livello mondiale.

## **Cosa conosciamo e dovremmo conoscere**

La gravidanza è la prima causa di insufficienza renale acuta (altrimenti nota come Acute Kidney Injury (AKI)) nelle donne in età fertile. Sappiamo bene che AKI e pre-eclampsia (PE) possono esitare in CKD, ma non esistono dati sufficienti per quantificare l'entità del rischio (2–5).

Anche, la presenza di una malattia renale cronica può avere ripercussioni negative sulla gravidanza, ed un aumento di rischio si registra a partire dalle fasi iniziali della CKD (6, 7).

Il rischio aumenta con la progressione della CKD, creando difficili interrogativi, anche di carattere etico, sull'avvio e sull'eventuale interruzione di una gravidanza in donne con malattie renali gravi (6-8). Sappiamo inoltre che la PE aumenta la probabilità di ipertensione e CKD a distanza di anni-decenni dal parto, ma non c'è ancora un accordo sulla strategia di sorveglianza o di reno-protezione per ridurre il rischio di contrazione della funzione renale post pre-eclampsia (9–12).

Malattie sistemiche come il Lupus eritematoso Sistemico (SLE), l'artrite reumatoide (RA) e la sclerosi sistemica (SS) colpiscono più frequentemente le donne. Mancano dati per stabilire il contributo che queste malattie, acute e croniche, apportano alla prevalenza dell'insufficienza renale terminale (ESRD) nel sesso femminile.

Nei trials e negli studi di coorte sulla CKD, la popolazione femminile è in genere statisticamente inferiore rispetto alla popolazione maschile; d'altro canto, la progressione verso l'ESRD (end stage renal disease, malattia renale terminale) è generalmente più lenta nelle donne (13–15). Non è dato sapere se questo derivi da un bias di campionamento, da una difficoltà di quantificare in fase precoce la disfunzione renale nel sesso femminile (in quanto vengono spesso utilizzate formule standardizzate per il sesso maschile), da un accesso meno precoce alle cure sanitarie o se effettivamente vi sia alla base una reale differenza di gravità e prevalenza del CKD nei due sessi.

Le donne con CKD hanno un rischio cardiovascolare superiore alle donne non affette da CKD (16), ma tale rischio è inferiore rispetto a quello degli uomini affetti dallo stesso grado di compromissione funzionale renale.

Negli studi di coorte in emodialisi la distribuzione del tipo accesso vascolare è differente negli uomini e nelle donne, con una prevalenza inferiore di fistole arterovenose nelle donne, probabilmente legata a fattori costituzionali. Anche la scelta del trattamento, dialisi peritoneale o emodialisi, è influenzata dal sesso del paziente.

Le donne sono più spesso donatrici di rene mentre più raramente, rispetto agli uomini, ne sono riceventi. Non è chiaro se ciò dipenda rifletta esclusivamente da una differente prevalenza della CKD tra uomini e donne, o se siano in casa fattori culturali o motivazioni differenti.

In diversi Paesi del mondo l'accesso alle cure sanitarie non è garantito equamente nei due sessi; ancora una volta, non disponiamo di dati sufficienti per valutare l'entità di tali differenze, soprattutto nei Paesi più poveri.

## **Gravidanza, pre-eclampsia, disturbi ipertensivi della gravidanza e salute del feto. La salute della donna come punto focale della salute, presente e futura, del rene.**

### **Ciò che sappiamo**

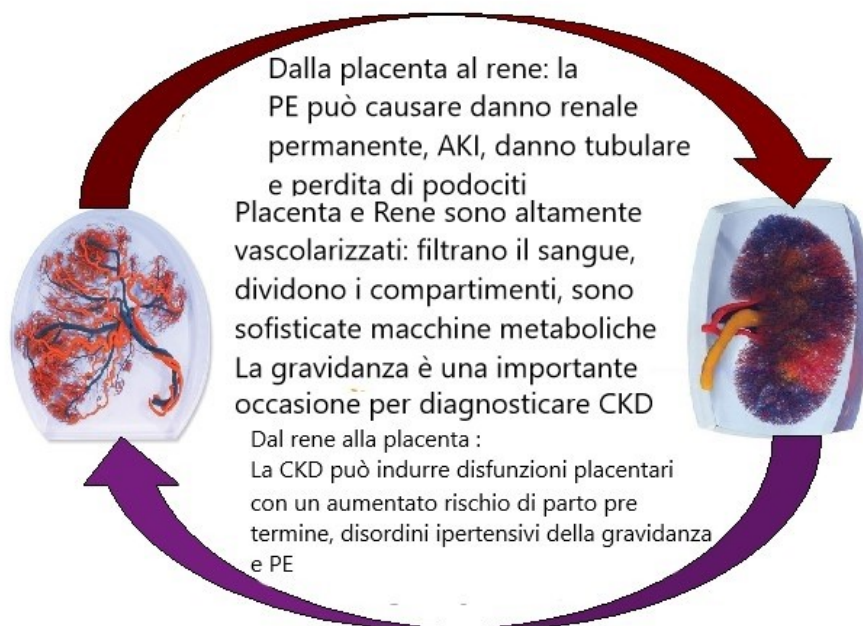
La PE rappresenta la principale causa di AKI e di mortalità materna, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo (2, 17). La gravidanza è la più comune causa di AKI nelle donne in età fertile (10, 18, 19). Numerose malattie e condizioni, tra cui la PE, i disordini ipertensivi della gravidanza e la CKD possono esitare in AKI in gravidanza. Vari fattori scatenanti sono presenti in diverse realtà mondiali. Le complicanze dopo aborto settico rappresentano la principale causa di AKI nei Paesi

dove l'interruzione di gravidanza è illegale, mentre la PE dopo fecondazione assistita rappresenta una causa emergente nei Paesi industrializzati (12, 20–22).

La PE ed i disturbi ipertensivi della gravidanza si manifestano nel 3-10% di tutte le gravidanze (2, 3, 18). Nell'ambito di tali condizioni il rene è il bersaglio principale di un disequilibrio tra fattori pro-angiogenici ed anti-angiogenici, che esitano in ipertensione, proteinuria e disfunzione endoteliale. L'incidenza della PE, più elevata nei Paesi a reddito medio-basso (probabilmente anche per la mancata diagnosi di fattori predisponenti) e raggiunge un picco agli estremi dell'età fertile (12, 20–22).

La relazione fra rene e placenta è biunivoca e la presenza di CKD rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di PE e di disturbi ipertensivi della gravidanza (Figura 2). A parte la malattia renale stessa, le principali condizioni riconosciute come fattore di rischio per la PE (diabete, malattie immunologiche, ipertensione, obesità, sindrome metabolica) sono anche fattori di rischio per la CKD, sottolineando il legame tra le due condizioni. In molte di queste malattie sono presenti alterazioni morfo-funzionali renali, e questo sottolinea ulteriormente il rapporto tra malattia renale, anche iniziale, e PE. Le recenti acquisizioni sulla PE, e l'uso dei nuovi markers angiogenici-antiangiogenici stanno portando ad una distinzione tra PE "placentare" e "materna", che può giocare un ruolo importante nel guidare la gestione della gravidanza e del post-parto (23, 24).

**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.**

### **Cosa non sappiamo**

Esistono ripercussioni a lungo termine della PE sulla salute materna e sulla salute del feto, ma la ricerca è in corso e le incognite sono numerose.

La PE rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di CKD e di ESRD (3-5), ma il nesso causa effetto non è completamente chiaro. Un segno distintivo della PE è rappresentato dalla perdita di podociti, condizione che suggerisce un danno glomerulare permanente (25). L'endoteliosi, associata alla PE, ma anche riscontrabile nella gravidanza non complicata, può rappresentare un

segno premonitore della glomerulosclerosi; il danno tubulare e vascolare possono coesistere (26, 27).

Oltre ai rischi materni, la PE è associata a morte intrauterina e perinatale, parto prematuro e ritardo di crescita intrauterina; questi due ultimi fattori sono responsabili di “bambini piccoli” (2, 3, 5). I “bambini piccoli” e i bambini nati pretermine hanno un aumentato rischio di deficit neurologici e complicanze post-natali, in particolare sepsi (28–32). Tale rischio è superiore nei Paesi poveri, poiché la sopravvivenza, e l’esito senza deficit dipendono anche dall’accesso alla terapia intensiva neonatale (20, 21). In età adulta, i bambini “piccoli” sono a rischio di sviluppo di diabete, sindrome metabolica, malattie cardiovascolari e CKD (33–37). Poiché lo sviluppo del rene si conclude nelle ultime fasi della gestazione, si ritiene che una crescita renale non adeguata sia responsabile di un basso numero di nefroni alla nascita, e di conseguenza dell’aumentato rischio di CKD nella vita adulta (33–37).

## Gravidanza in corso di malattia renale, dialisi e trapianto renale

### Che cosa sappiamo e cosa non sappiamo: Malattia renale cronica

La CKD è un fattore di rischio per eventi avversi in gravidanze fin dai primi stadi di malattia (Tabella 1) (6, 38, 39). Questo rischio tende a crescere con la progressione del danno renale, dallo stadio 1 allo stadio 5, soprattutto in presenza di glomerulonefriti, malattie autoimmuni e nefropatia diabetica (6, 7, 38–41). I dati sulla gravidanza in donne donatrici di rene suggeriscono che la riduzione del parenchima renale possa comportare un aumentato rischio di PE e di disordini ipertensivi della gravidanza (42, 43).

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

Termine	Definizione	Problemi principali
<b>Morte Materna</b>	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
<b>Progressione dell’ IRC</b>	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.
<b>Riacutizzazioni immunologiche e SLE neonatale</b>	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
<b>Rigetto del trapianto</b>	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.
<b>Aborto</b>	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.
<b>Morte intrauterina</b>	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.
<b>Morte perinatale</b>	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.

<b>bambino piccolo, molto piccolo</b>	peso alla nascita pari o 2,5 Kg, 1,5 Kg o inferiore	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
<b>Parto pretermine, pretermine precoce, estremamente pretermine</b>	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 pre-eclamptica non vengono diagnosticati o oppure vengono diagnosticati in ritardo.
<b>SGA (piccolo per età gestazionale) (IUGR)</b>	< 5 <sup>o</sup> or < 10 <sup>o</sup> 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.
<b>Malformazioni</b>	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); eccezione: nefropatia diabetica (attribuite al diabete); malattie ereditarie, come la PKD , nefropatia da reflusso, CAKUT possono essere evidenti sin dalla nascita.
<b>Malattie ereditarie del rene</b>	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.
<b>CKD - Ipertensione</b>	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
<b>Altri problemi a lungo termine</b>	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 pre-eclamptica; 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.

I valori pregravidici di pressione arteriosa e di proteinuria rappresentano importanti modulatori dei rischi connessi alla gravidanza, nella CKD; in sintesi:

- il rischio di malformazioni non è aumentato rispetto alla popolazione generale (ad esclusione delle malattie ereditarie come la nefropatia da reflusso, la policistosi renale o alle anomalie congenite a carico di reni e vie urinarie),
- la morte materna è rarissima (almeno nei Paesi ad alto reddito),
- l’incidenza di parto pretermine o di basso peso alla nascita, tra loro connessi, è aumentata in corso di CKD, a partire dallo stadio 1, ed aumenta con il progredire dell’insufficienza renale.

Analogamente, l’effetto della gravidanza sulla progressione della CKD non è completamente elucidato; rendono conto delle incertezza l’eterogeneità degli studi, le differenti pratiche cliniche ed ostetriche e le diverse durate dei follow-up. Complessivamente, nei primi stadi della CKD una riduzione della funzione renale a breve e lungo termine è rara, mentre negli stadi più avanzati il rischio aumenta in proporzione alla gravità della contrazione della funzione renale (6, 7, 38–41, 44–48).

La gravidanza può anche essere un’occasione preziosa di diagnosi tempestiva di CKD. Nei Paesi in via di sviluppo, una malattia renale cronica è spesso scoperta in stadio avanzato, e le implicazioni

legate all'avvio della dialisi comportano importanti problemi di carattere clinico ed etico.

Nei Paesi più ricchi, la diagnosi di CKD è posta in gravidanza soprattutto in stadi precoci, dove può essere un'occasione di avviare tempestivamente le terapie ed il monitoraggio della malattia (49–51).

## **Dialisi e Trapianto**

La malattia renale cronica terminale comporta d'abitudine una riduzione della fertilità; studi australiani ed europei riportano una riduzione della natalità di circa 1:10 tra donne con trapianto rispetto alla popolazione generale e di circa 1:10 tra donne con trapianto renale e in trattamento dialitico (il rischio di concepimento si riduce quindi in dialisi a circa 1:100 rispetto alla popolazione generale) (52, 53).

Nonostante ciò, il primo caso di gravidanza in emodialisi è stato descritto già a inizio degli anni '70 e nel nuovo millennio la gravidanza in dialisi si sta configurando come una reale possibilità (8, 54, 55). Attualmente sono presenti in letteratura dati su più di 1000 gravidanze in pazienti dializzate (55). Il miglioramento dei risultati deriva principalmente dalla dimostrazione di una relazione stretta tra intensità del trattamento dialitico (inteso come frequenza e durata) e outcome della gravidanza: pertanto lo standard attuale è quello di praticare l'emodialisi con frequenza giornaliera e durata variabile, sono ad 8 ore per dialisi (8, 54).

Dopo il trapianto di rene la fertilità è in parte ripristinata (56–60). Tuttavia, anche in una situazione clinicamente ideale (funzione renale nella norma, assenza di ipertensione o proteinuria, almeno due anni dal trapianto, in assenza di episodi recenti di rigetto), il rischio di complicazioni è più elevato nelle donne portatrici di trapianto renale rispetto alla popolazione generale. È interessante notare che, in assenza di farmaci teratogeni (quali micofenolato e rapamicina), gli outcomes della gravidanza nella donna trapiantata di rene condividono gli stessi fattori di rischio della CKD (grado di disfunzione renale, ipertensione, proteinuria) (59).

Tuttavia, mancano dati sull'esito della gravidanza in donne con un trapianto renale mal funzionante, probabilmente per la tendenza a sconsigliare questa scelta (61, 62).

È noto, infine, che le tecniche di fecondazione assistita si stanno diffondendo in donne con trapianto renale, ma non esistono ancora studi mirati a riguardo; va ricordato a questo proposito che le gravidanze multiple possono apportare un rischio aggiuntivo nelle pazienti affette da CKD, con o senza trapianto renale.

## **Malattie autoimmuni, donne, malattia renale.**

### **Che cosa sappiamo e cosa non sappiamo**

Le malattie autoimmuni come lupus eritematoso sistemico (LES), artrite reumatoide (RA) e sclerodermia (o sclerosi sistemica, SS), caratterizzate da infiammazione sistemica che porta ad una disfunzione di diversi organi, tra cui il rene, colpiscono preferenzialmente le donne. La maggior incidenza e gravità di queste malattie nel sesso femminile deriva dalla complessa interazione tra fattori ormonali, genetici ed epigenetici (Tabella 2). Le malattie autoimmuni, che rappresentano nella loro totalità una delle principali cause di morbilità e mortalità nelle donne in età adulta, hanno un peso rilevante sulla salute pubblica (63–65).



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

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

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

Il lupus è una malattia autoimmune caratterizzata da interessamento multi-organo, con una prevalenza calcolata di 5.000.000 di persone nel mondo; il LES colpisce in maniera preponderante il sesso femminile (con un rapporto di 9:1 femmine vs maschi) e l'etnia non caucasica. La prevalenza è massima in età fertile (con un rapporto di 15:1).

Le ragioni di questa distribuzione sono varie:

- maggior numero di cromosomi X e presenza di variazioni genetiche su tale cromosoma (66–68),
- ruolo degli estrogeni. Gli effetti degli estrogeni sono mediati dall'attività di trascrizione dei recettori intracellulari, il cui profilo è alterato nelle cellule T delle donne affette con LES (69, 79),
- la Catepsina S, recentemente identificata come coinvolta nella patogenesi del LES, può fungere da trigger per il sistema immunitario nel sesso femminile (71),
- numerosi markers genetici non legati all'HLA possono predisporre al LES individui di discendenza europea, ispanica o afroamericana (72).
- La suscettibilità allo sviluppo di lupus durante la gravidanza riconosce una genesi multifattoriale che comprende l'incremento dei livelli di interferon alfa (durante la gravidanza i livelli ematici sono aumentati poiché tale citochina è fisiologicamente espressa dalla placenta (73)) ed anomalie strutturali e funzionali a carico delle cellule T regolatorie, cellule chiave per la modulazione della tolleranza materno-fetale.

L'interessamento renale nel LES è evidenziabile in circa metà delle pazienti, e può portare ad alterazioni a carico di glomeruli, interstizio e vasi. La nefrite lupica rappresenta il maggior fattore di rischio di morbilità e mortalità in corso di LES e, nonostante i progressi terapeutici, continua ad esitare in una compromissione della funzione renale in un elevato numero di pazienti (75). La malattia renale è un nodo cruciale nel counseling pre-gravidico delle pazienti con LES: la presenza di danno renale e di ipocomplementemia si associa ad un rischio elevato di attività della malattia renale in gravidanza (76).

La salute delle pazienti con LES è anche strettamente collegata al loro status socio-economico: la povertà è associata con un aumento significativo della mortalità e della morbidità. La frequenza di eventi avversi in gravidanza è doppia nelle donne afroamericane ed ispaniche rispetto alle donne caucasiche. Studi clinici indicano come, nelle donne di afroamericane, lo status socioeconomico rappresenti il determinante principale negli outcomes in gravidanza (77, 78).

Anche l'artrite reumatoide (RA) colpisce preferenzialmente le donne (rapporto 4:1 rispetto agli uomini) con un picco di incidenza a 45-55 anni, in coincidenza con gli anni perimenopausa, il che suggerisce una possibile associazione tra deficit di estrogeni e insorgenza della malattia. Il rapporto di incidenza maschi:femmine dopo i 60 anni è, infatti, di circa 1:1. L'influenza degli ormoni sessuali nello sviluppo di RA è ben riconosciuta, ed è descritta la possibilità di miglioramento dei sintomi o di remissione durante la gravidanza (79–81). Il rischio di CKD è significativamente più elevato nei pazienti con RA rispetto alla popolazione generale ed il coinvolgimento renale nella RA è relativamente comune e multifattoriale ed è un predittore della mortalità. Lo sviluppo della CKD può derivare da diversi processi: un coinvolgimento renale specifico (ad esempio, glomerulonefrite, nefrite interstiziale), l'infiammazione cronica, le comorbidità e farmaci antireumatici nefrotossici. Lo sviluppo di amiloidosi AA aumenta la morbilità ed è la causa principale di malattia renale terminale. È importante sottolineare che parte dei farmaci, spesso necessari a vita, possono comportare una nefrotossicità (82-84).

La sclerodermia (SS) colpisce prevalentemente le donne (rapporto femmina maschio tra 3: 1 e 14: 1), con un picco di incidenza nella quinta e sesta decade di vita.

Gli estrogeni possono svolgere un ruolo nella patogenesi della sclerodermia attraverso un effetto stimolatore sul recettore del transforming growth factor-beta 1 e sul recettore del platelet-derived growth factor (85). La vasculopatia è una manifestazione importante della SS, e il basso tasso estrogenico associato alla menopausa può aggravare il quadro (86). Tra le alterazioni renali che possono comparire nella SS, la più grave è la cosiddetta "crisi renale sclerodermica", che rappresenta una forma di ipertensione maligna con insufficienza renale acuta; più comunemente, in corso di SS, una nefropatia ischemica può portare ad una CKD lentamente progressiva, accompagnata da ipertensione e albuminuria (78). Tra i quadri meno frequenti, un'insufficienza renale acuta normotensiva può essere causata da una nefrite interstiziale o da una vasculite ANCA positiva, un'entità con prognosi sfavorevole (87–89).

## **Donne, malattia renale cronica e accesso alle terapie sostitutive**

### **Che cosa sappiamo e cosa non sappiamo**

Sebbene la terapia renale sostitutiva (RRT), dialisi o trapianto, sia indispensabile alla sopravvivenza nell'uremia terminale, il trattamento non è disponibile uniformemente nel mondo. La prevalenza di dialisi e trapianto differisce notevolmente e dipende in modo complesso dall'economia dal sistema sanitario di ciascun Paese (90, 91). In tutto il mondo, solo il 50% dei pazienti ha accesso ad una terapia sostitutiva (92), con livelli molto bassi in zone a basso e medio reddito; in gran parte dell'Africa sub-sahariana, per esempio, meno del 2% dei pazienti ha accesso alla terapia sostitutiva (93). L'accesso alla RRT è inferiore per le donne e le ragazze, e ciò è particolarmente preoccupante perché, in molte società, le donne sono svantaggiate da una discriminazione radicata in fattori socioculturali (94, 95).

### **Differenze di sesso nell'accesso alla dialisi**

Oltre due milioni di persone muoiono prematuramente ogni anno a causa della mancanza di disponibilità di RRT; il gap tra richiesta e disponibilità è più marcato nei Paesi a basso reddito, con stime prudenti che indicano in Asia e Africa rispettivamente un deficit di trattamento per 1,907 milioni e 432.000 di persone. Secondo un'ampia revisione sistematica, entro il 2030, la prevalenza stimata dei pazienti in RRT dovrebbe essere più che raddoppiata, a 5,439 milioni (3,899-7,640 milioni), con la maggior crescita in Asia (92).

Ci sono pochi dati precisi sulla discriminazione di genere per l'accesso alla RRT. Studi in Africa mostrano che gli uomini hanno maggiori probabilità di ricevere RRT rispetto alle donne (96, 97).

Nei Paesi industrializzati, come il Giappone, l'incidenza della RRT nelle donne è circa metà di quella nei maschi (3.287 nei maschi contro 1.764 donne pmp) (91), manca tuttavia una spiegazione chiara di questo risultato. Uno studio statunitense riportava che le donne hanno una probabilità significativamente più elevata (Odds ratio: 1.70) di un inizio tardivo della dialisi rispetto agli uomini (98). È stato descritto che il livello di consapevolezza della malattia renale nelle donne è molto inferiore rispetto a quella degli uomini ( $2.9\% \pm 1.6\%$  nelle donne vs  $17.9\% \pm 5.9\%$  negli uomini), il che può contribuire a un avvio tardivo della RRT (99).

In dialisi, i tassi di mortalità sono simili negli uomini e nelle donne, ma l'incidenza di alcune complicanze associate alla dialisi è più elevata nelle donne. Secondo uno studio USA, su 111.653 pazienti sottoposti a emodialisi, i tassi di ospedalizzazione erano più elevati nelle donne, che presentavano anche un più elevato rischio di riammissioni entro i 30 giorni (100).

Inoltre, l'impiego di fistola artero-venosa, che è associato a ridotta mortalità, complicanze e costi, è inferiore nelle donne in emodialisi (101). Ciò può essere dovuto a diversi fattori, tra cui problemi anatomici / chirurgici relativi alla dimensione dei vasi, alla tempistica di riferimento al nefrologo o a scelte personali; ancora una volta, mancano studi esaurienti in merito.

### **Differenze di sesso nell'accesso al trapianto renale**

Il trapianto rappresenta la migliore forma di RRT nei pazienti senza controindicazioni. A livello mondiale, le donne hanno meno probabilità degli uomini di essere trapiantate di rene, da donatore cadavere o vivente, ma hanno maggiori probabilità di fungere da donatrici per il trapianto di rene da vivente (102–104). I dati provenienti da diversi Paesi, tra cui Stati Uniti, Francia, Cina e India, confermano tassi differenti di trapianto di rene (inferiori nelle donne), minori probabilità di inserimento in lista di attesa e tempi più lunghi dall'avvio della dialisi all'inserimento in lista. Le madri hanno maggiori probabilità di essere donatrici per i figli, come lo sono le donne in generale (91, 105–108). La disuguaglianza di sesso esiste anche a livello pediatrico. Un sondaggio condotto da 35 Paesi partecipanti alla Società Europea di Nefrologia Pediatrica – Registro Europeo di Dialisi e Trapianto, ha riportato che le ragazze avevano una minore probabilità di accesso al trapianto renale rispetto ai ragazzi (109).

Fattori socioeconomici giocano indubbiamente un ruolo nella disuguaglianza della distribuzione dei trapianti di rene, specialmente nei Paesi e nelle regioni a basso e medio reddito. Generalmente, gli uomini forniscono il reddito maggiore per la loro famiglia, il che può scoraggiare la donazione. Differenti condizioni lavorative e di reddito possono contribuire alle differenze di sesso per quanto riguarda i trapianti, anche perché l'occupazione ed il reddito sono solitamente associati a una migliore assicurazione sanitaria, che copre i costi del trapianto in alcune sedi. È stato anche suggerito che fattori psicosociali e culturali contribuiscano alla disparità delle cure. Alcuni dati provenienti dagli Stati Uniti hanno rilevato che le donne afroamericane avevano meno probabilità di voler sottoporsi a trapianto di rene da donatore vivente rispetto agli uomini, mentre gli uomini ricevevano il doppio di offerte di donazione di rene; le donne, inoltre, avevano meno probabilità di essere valutate per l'inserimento in lista trapianto (110). Altri studi, che descrivono disparità di età e sesso nell'accesso al trapianto di rene, suggeriscono che queste abbiano origine al momento delle discussioni pre-inserimento in lista trapianto; indipendentemente dall'età, era più probabile che le donne non avessero discusso con medici e personale sanitario sulla loro salute e sulle cure. Questi dati possono sottolineare l'esigenza di azioni che si focalizzino sull'educazione terapeutica nelle donne (111).

### **Presente e futuro: ciò che non sappiamo**

dati sopra riportati, relativi alla gravidanza, all'AKI, alle malattie autoimmuni, alla CKD, alla dialisi e al trapianto, lasciano molte domande ancora senza risposta.

Ad esempio, nei Paesi ad alto reddito, l'aumento dell'età materna e della fecondazione assistita porteranno ad un aumento della PE? Questo potrà avere un impatto sulle generazioni future? L'aumento delle tecniche di fecondazione in vitro in età materna avanzata può portare a gravidanze multiple, che possono predisporre a PE, restrizione della crescita intrauterina o entrambe. Ciò porterà ad un aumento della CKD in futuro?

A causa dell'elevata eterogeneità della CKD, non sappiamo se e come i risultati della gravidanza siano modulati dalle diverse nefropatie poiché, al di là delle malattie più comuni, come la nefropatia a depositi di IgA, il LES, la nefropatia diabetica e la nefropatia da reflusso, l'evidenza è scarsa (44, 45, 112–114). Come dovremmo gestire il counselling preconcezionale rispetto alla proteinuria? Le indicazioni su quando iniziare la dialisi in gravidanza non sono ben stabilite, né sono incontestabili le indicazioni rispetto alla frequenza e alla durata delle sessioni. In donne con trapianto renale, le recenti politiche di più vasta accettazione dei donatori, l'età più elevata al trapianto e la ridotta fertilità legata all'età potrebbero portare a modificare l'atteggiamento rispetto alla gravidanza nelle pazienti con funzione renale non ottimale (56, 60). Non è chiaro come ciò possa influire sui risultati a breve e lungo termine delle madri e dei loro bambini.

Le gravidanze in età adolescenziale sono molto comuni in alcune parti del mondo e sono spesso associate a bassi livelli economici e culturali; il rischio di PE è aumentato, ma non del tutto quantificato. Le disparità normative per la fecondazione assistita e la mancanza di una valutazione sistematica della funzione renale indicano la necessità di ulteriori studi in merito.

Nonostante le eleganti dimostrazioni sul ruolo degli ormoni sessuali sulla salute vascolare e sull'immunoregolazione, la predominanza femminile in malattie come LES, AR e SS rimane ancora non del tutto elucidata, in particolare rispetto ad altre malattie sistemiche come la vasculite ANCA positiva e la sindrome emolitico-uremica. Si noti che la porpora trombotica trombocitopenica ha un'incidenza più elevata nelle donne, sebbene ciò sia probabilmente dovuto all'associazione con altre condizioni tipicamente femminili, come la gravidanza. L'incidenza del coinvolgimento renale nel LES in gravidanza e le somiglianze / differenze con la preeclampsia non sono ancora chiare. Anche la modulazione del sesso sull'azione e sulla risposta a diversi farmaci nelle malattie autoimmuni non è ancora sufficientemente studiata.

Una maggiore attenzione a somiglianze e differenze tra le diverse malattie, all'importanza degli ormoni sessuali nell'infiammazione, nella modulazione immunitaria e nella salute vascolare potrebbero portare a importanti intuizioni e scoperte cliniche.

Le donne hanno maggiori probabilità di essere donatrici di rene; l'impatto sul rischio cardiovascolare e di malattia renale terminale non è chiaro: rimane da studiare la miglior maniera di calcolare la riserva funzionale renale. Qual è l'impatto della menopausa sulla salute vascolare dopo la donazione di rene? I rischi di CKD e PE sono aumentati nelle donatrici che affrontano una gravidanza?

Nel contesto di terapie specifiche che ritardino la progressione della CKD, sappiamo se ci sono differenze di sesso nelle risposte terapeutiche, per esempio ad ACEi-ARB? C'è bisogno di aggiustamenti di dose per sesso? Conosciamo l'impatto dell'assetto ormonale sulle terapie immunomodulanti o sull'albero vascolare? Nei Paesi a reddito medio-basso, in che modo il cambiamento culturale, economico e sociale influisce sulla salute delle donne e qual è l'impatto

dell'epidemia di obesità, diabete e ipertensione sulla CKD?

### **Sintesi**

Le malattie renali hanno rischi specifici nelle donne; le malattie renali, così come l'accesso alle cure, hanno un profondo impatto sulla generazione attuale e su quelle future. Sostenere un migliore accesso all'assistenza per le donne è fondamentale per mantenere la salute di famiglie, comunità e popolazioni.

Studi mirati sul contributo degli ormoni sessuali e sull'interazione tra ormoni sessuali e vari aspetti della fisiologia potranno migliorare la nostra comprensione della progressione delle malattie renali. Studiare più a fondo condizioni come la gravidanza (vista come uno stato di tolleranza verso il non-self), il LES e altre malattie autoimmuni comuni nelle donne, potrà aumentare la comprensione della tolleranza immunologica e migliorare le cure per tutti.

Abbiamo bisogno di maggiore consapevolezza per giungere ad una diagnosi tempestiva e garantire un adeguato follow-up della CKD in gravidanza. A sua volta, la gravidanza può essere un'occasione preziosa per la diagnosi precoce della CKD, consentendo la pianificazione di interventi terapeutici mirati.

Quest'anno la Giornata mondiale del rene e la Giornata internazionale della donna cadono lo stesso giorno, offrendoci l'opportunità di sottolineare l'importanza della salute delle donne, cominciando da quella renale. Nel suo tredicesimo anniversario, la Giornata mondiale del rene promuove un accesso equo all'educazione alla salute, all'assistenza sanitaria e alla prevenzione per tutte le donne e le ragazze del mondo, per ottimizzare i risultati di tutte le persone che hanno una malattia renale o sono a rischio di svilupparla.

*Ringraziamenti a Giuseppe Leonardi e Giovanna Pisanu per avere contribuito alla traduzione in italiano del testo.*

**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 08;388(10053):1545-602.
2. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté A-M, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011 Jan 15;377(9761):219-27.
3. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):999-1011.
4. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):800-9.
5. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, Schliep KC, Varner MW, Smith KR, et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality After Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016 Aug;128(2):238-44.
6. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Aug;26(8):2011-22.
7. Zhang J-J, Ma X-X, Hao L, Liu L-J, Lv J-C, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov 6;10(11):1964-78.
8. Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich MA. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 May;24(3):252-9.
9. Piccoli GB, Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, et al. A best practice position statement on the role of the nephrologist in the prevention and follow-up of preeclampsia: the Italian study group on kidney and pregnancy. *J Nephrol*. 2017 Jun;30(3):307-17.
10. Liu Y, Ma X, Zheng J, Liu X, Yan T. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jul 18;17(1):235.
11. Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017 Jul;37(4):378-85.
12. Acharya A. Management of Acute Kidney Injury in Pregnancy for the Obstetrician. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016 Dec;43(4):747-65.
13. Iseki K. Gender differences in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2008 Aug 2;74(4):415-7.
14. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 29;346:f324.
15. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis*. 2008 Oct;52(4):661-71.
16. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 17;50(3):217-24.
17. Oladapo OT, Adetoro OO, Ekele BA, Chama C, Etuk SJ, Aboyeji AP, et al. When getting there is not enough: a nationwide cross-sectional study of 998 maternal deaths and 1451 near-misses in public tertiary hospitals in a low-income country. *BJOG*. 2016 May;123(6):928-38.
18. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014 Apr;4(2):97-104.
19. Liu Y, Bao H, Jiang Z, Huang Y, Wang N. Pregnancy-related Acute Kidney Injury and a Review of the Literature in China. *Intern Med*. 2015;54(14):1695-703.
20. Prakash J, Pant P, Prakash S, Sivasankar M, Vohra R, Doley PK, et al. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol*. 2016 Aug;26(4):262-7.
21. Ibarra-Hernández M, Orozco-Guillén OA, de la Alcantar-Vallín ML, Garrido-Roldan R, Jiménez-Alvarado MP, Castro KB, et al. Acute kidney injury in pregnancy and the role of underlying CKD: a point of view from México. *J Nephrol*. 2017 Oct 11;
22. Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Jul;33(7):855-63.
23. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jun;49(6):756-60.
24. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFit-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jan 7;374(1):13-22.
25. Garovic VD. The Role of the Podocyte in Preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug 7;9(8):1337-40.
26. Wide-Swensson D, Strevens H, Willner J. Antepartum percutaneous renal biopsy. *Int J*

- Gynaecol Obstet. 2007 Aug;98(2):88–92.
27. Shiiki H, Dohi K, Hanatani M, Fujii Y, Sanai H, Ichijo M, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis in preeclamptic patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1990;10(3):205–12.
  28. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Risk Factor Models for Neurodevelopmental Outcomes in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review of Methodology and Reporting. *Am J Epidemiol.* 2017 Apr 1;185(7):601–12.
  29. Guellec I, Lapillonne A, Marret S, Picaud J-C, Mitanchez D, Charkaluk M-L, et al. Effect of Intra- and Extrauterine Growth on Long-Term Neurologic Outcomes of Very Preterm Infants. *J Pediatr.* 2016 Aug;175:93–99.e1.
  30. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ.* 2012 Dec 4;345:e7961.
  31. Guillén Ú, DeMauro S, Ma L, Zupancic J, Roberts R, Schmidt B, et al. Relationship Between Attrition and Neurodevelopmental Impairment Rates in Extremely Preterm Infants at 18 to 24 Months: A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012 Feb 6;166(2):178–84.
  32. Ranke MB, Schweizer R, Rodemann SM, Bevot A, Martin DD, Goelz R, et al. Schoolchildren born VLBW or VLGA show height-related changes in body composition and muscle function but no evidence of metabolic syndrome risk factors. Results from the NEOLONG study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2015;29(2):163–172.
  33. Castanys Muñoz E, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. *Acta Paediatr.* 2017 Aug;106(8):1230–8.
  34. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2015 Oct;104(10):974–86.
  35. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron.* 2017;136(1):3–49.
  36. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet.* 2013 Jul 20;382(9888):273–83.
  37. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes—a global concern. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Mar;11(3):135–49.
  38. Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2011 Jan;31(1):86–99.
  39. Hall M. Pregnancy in Women With CKD: A Success Story. *Am J Kidney Dis.* 2016 Oct;68(4):633–9.
  40. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Nov;6(11):2587–98.
  41. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Giannattasio M, et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol.* 2016 Jun;29(3):277–303.
  42. Garg AX, Nevis IF, McArthur E, Sontrop JM, Koval JJ, Lam NN, et al. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):124–33.
  43. Josephson MA. Transplantation: pregnancy after kidney donation: more questions than answers. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Sep;5(9):495–7.
  44. Gianfreda D, Quaglini S, Frontini G, Raffiotta F, Messa P, Moroni G. Does pregnancy have any impact on long term damage accrual and on the outcome of lupus nephritis? *J Autoimmun.* 2017 Nov;84:46–54.
  45. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 May 18;
  46. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2007 Jun;49(6):753–62.
  47. Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Apr;14(2):132–45.
  48. Bramham K. Diabetic Nephropathy and Pregnancy. *Semin Nephrol.* 2017 Jul;37(4):362–9.
  49. Eswarappa M, Rakesh M, Sonika P, Snigdha K, Midhun M, Kaushik K, et al. Spectrum of renal injury in pregnancy-induced hypertension: Experience from a single center in India. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2017 Mar 1;28(2):279.
  50. Prakash J. The kidney in pregnancy: A journey of three decades. *Indian J Nephrol.* 2012;22(3):159–67.
  51. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, Parisi S, Biolcati M, Ferraresi M, et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Oct;27 Suppl 3:iii111–118.
  52. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, Guzzo G, Maxia S, Ciniglio I, et al. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy—an epidemiological perspective comparing

- dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Aug;29(8):1578–86.
53. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy Outcomes According to Dialysis Commencing Before or After Conception in Women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jan 7;9(1):143–9.
  54. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol*. 2014 May;25(5):1103–9.
  55. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Nov;31(11):1915–34.
  56. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011 Nov;11(11):2388–404.
  57. Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol*. 2013;6(3–4):116–25.
  58. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;8(2):290–8.
  59. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Gerbino M, Todeschini P, Perrino ML, et al. Outcomes of Pregnancies After Kidney Transplantation: Lessons Learned from CKD. A Comparison of Transplanted, Nontransplanted Chronic Kidney Disease Patients and Low-Risk Pregnancies: A Multicenter Nationwide Analysis. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2536–44.
  60. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int*. 2017 May;91(5):1047–56.
  61. Pietrzak B, Mazanowska N, Kociszewska-Najman B, Szymusik I, Grzechocińska B, Pazik J, et al. Successful Pregnancy Outcome after In Vitro Fertilization in a Kidney Graft Recipient: A Case Report and Literature Review. *Ann Transplant*. 2015 Jun 16;20:338–41.
  62. Norrman E, Bergh C, Wennerholm U-B. Pregnancy outcome and long-term follow-up after in vitro fertilization in women with renal transplantation. *Hum Reprod*. 2015 Jan 1;30(1):205–13.
  63. Tedeschi SK, Bermas B, Costenbader KH. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA. *Clin Immunol*. 2013 Nov;149(2):211–8.
  64. Marder W, Vinet É, Somers EC. Rheumatic autoimmune diseases in women and midlife health. *Womens Midlife Health* [Internet]. 2015 [cited 2017 Oct 19];1.
  65. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2016 Jun;52(2):205–12.
  66. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Dec;16(5):847–58.
  67. Weckerle CE, Niewold TB. The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Feb;40(1):42–9.
  68. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;58(8):2511–7.
  69. Pierdominici M and Ortona E. Estrogen Impact on Autoimmunity Onset and Progression: the Paradigm of Systemic Lupus Erythematosus. *Int Trends in Immun* (2013); 1 (2):24–34
  70. Maselli A, Conti F, Alessandri C, Colasanti T, Barbati C, Vomero M, et al. Low expression of estrogen receptor  $\beta$  in T lymphocytes and high serum levels of anti-estrogen receptor  $\alpha$  antibodies impact disease activity in female patients with systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2016 Jan 12 [cited 2017 Oct 19];7.
  71. Kim SJ, Schätzle S, Ahmed SS, Haap W, Jang SH, Gregersen PK, et al. Increased cathepsin S in Prdm1(-/-) dendritic cells alters the TFH cell repertoire and contributes to lupus. *Nat Immunol*. 2017 Sep;18(9):1016–24.
  72. Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunningham-Graham DS, Kelly JA, Comeau ME, Marion MC, et al. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2017 17;8:16021.
  73. Niewold TB, Hua J, Lehman TJA, Harley JB, Crow MK. High serum IFN- $\alpha$  activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2007 Sep;8(6):492–502.
  74. Tower C, Mathen S, Crocker I, Bruce IN. Regulatory T cells in Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Jun 1;69(6):588–95.
  75. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *CJASN*. 2016 Nov 7;CJN.05780616.
  76. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Lu S, Reeves E, Petri M, et al. Kidney Outcomes and Risk Factors for Nephritis (Flare/De Novo) in a Multiethnic Cohort of Pregnant Patients with Lupus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jun 7;12(6):940–6.
  77. Yelin E, Yazdany J, Trupin L. Relationship Between Process of Care and a Subsequent



- Increase in Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2017 Jun 1;69(6):927–32.
78. Kaplowitz ET, Ferguson S, Guerra M, Laskin CA, Buyon JP, Petri M, et al. Socioeconomic Status Contributes to Racial/Ethnic Disparities in Adverse Pregnancy Outcomes among Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 May 8;
  79. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1576–82.
  80. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, De Keyser F, Van der Straeten C, Verbruggen G, et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol*. 1990 Dec;17(12):1620–2.
  81. de Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep 15;59(9):1241–8.
  82. Icardi A, Araghi P, Ciabattini M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. [Kidney involvement in rheumatoid arthritis]. *Reumatismo*. 2003;55(2):76–85.
  83. Anders H-J, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy*. 2011 Jun 29;13:222.
  84. Chiu H-Y, Huang H-L, Li C-H, Chen H-A, Yeh C-L, Chiu S-H, et al. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *PLOS ONE*. 2015 Sep 25;10(9):e0136508.
  85. Vinet É, Bernatsky S, Hudson M, Pineau CA, Baron M. Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy*. 2014 Jun 23;16:R130.
  86. Sammaritano LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2012 May;11(6–7):A430–436.
  87. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Nov;20(6):692–6.
  88. Anders HJ, Wiebecke B, Haedeker C, Sanden S, Combe C, Schlöndorff D. MPO-ANCA-Positive crescentic glomerulonephritis: a distinct entity of scleroderma renal disease? *Am J Kidney Dis*. 1999 Apr;33(4):e3.
  89. Zakharova EV, Makarova TA, Stolyarevich ES. ANCA-Associated Vasculitis in Patient with CREST-Syndrome – Case Report [Internet]. [cited 2017 Oct 19]. Available from: <https://www.peertechz.com/Clinical-Nephrology/ACN-2-115.php>
  90. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013 Jul 13;382(9887):158–69.
  91. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Albertus P, Ayanian J, 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):A7–8.
  92. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015 May 16;385(9811):1975–82.
  93. Ojo A. Addressing the global burden of chronic kidney disease through clinical and translational research. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2014;125:229-243; discussion 243-246.
  94. WHO. Addressing gender within primary health care reforms. In: WHO editor. *Gender, women and primary health care renewal: a discussion paper* [Internet]. [cited 2017 Oct 19].
  95. Eguavoen ANT, Odiagbe SO, Obetoh GI. The Status of Women, Sex Preference, Decision-Making and Fertility Control in Ekpoma Community of Nigeria. *J Soc Sci*. 2007; 15(1):43-9
  96. Halle MP, Takongue C, Kengne AP, Kaze FF, Ngu KB. Epidemiological profile of patients with end stage renal disease in a referral hospital in Cameroon. *BMC Nephrol*. 2015 Apr 21;16:59.
  97. Ajayi S, Raji Y, Bello T, Jinadu L, Salako B. Unaffordability of renal replacement therapy in Nigeria. *Hong Kong Journal of Nephrology*. 2016 Apr 1;18(Supplement C):15–9.
  98. Kausz AT, Obrador GT, Arora P, Ruthazer R, Levey AS, Pereira BJ. Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Dec;11(12):2351–7.
  99. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jan;16(1):180–8.
  100. Adams SV, Rivara M, Streja E, Cheung AK, Arah OA, Kalantar-Zadeh K, et al. Sex Differences in Hospitalizations with Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep;28(9):2721–8.
  101. Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T, et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Oct;23(10):3219–26.
  102. Depner TA. Prescribing Hemodialysis: The Role of Gender. *Advances in Renal Replacement Therapy*. 2003 Jan 1;10(1):71–7.
  103. Sehgal AR. Outcomes of renal replacement therapy among blacks and women. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000 Apr 1;35(4):S148–52.
  104. Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I, Murthy MH, Baines LS. Kidney transplantation and gender disparity. *Am J Nephrol*. 2005 Oct;25(5):474–83.

105. Couchoud C, Bayat S, Villar E, Jacquelinet C, Ecochard R, REIN registry. A new approach for measuring gender disparity in access to renal transplantation waiting lists. *Transplantation*. 2012 Sep 15;94(5):513–9.
106. Liu G, Li X, Liu T, Zhao X, Zhang S, Wang J, et al. Gender disparity of living donor renal transplantation in East China. *Clin Transplant*. 2013 Feb;27(1):98–103.
107. Naghibi O, Naghibi M, Nazemian F. Gender disparity in kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008 Jul;19(4):545–50.
108. Bal MM, Saikia B. Gender bias in renal transplantation: are women alone donating kidneys in India? *Transplant Proc*. 2007 Dec;39(10):2961–3.
109. Hogan J, Couchoud C, Bonthuis M, Groothoff JW, Jager KJ, Schaefer F, et al. Gender Disparities in Access to Pediatric Renal Transplantation in Europe: Data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Am J Transplant*. 2016 Jul;16(7):2097–105.
110. Gillespie A, Hammer H, Kolenikov S, Polychronopoulou A, Ouzienko V, Obradovic Z, et al. Sex Differences and Attitudes toward Living Donor Kidney Transplantation among Urban Black Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Oct 7;9(10):1764–72.
111. Salter ML, McAdams-Demarco MA, Law A, Kamil RJ, Meoni LA, Jaar BG, et al. Age and sex disparities in discussions about kidney transplantation in adults undergoing dialysis. *J Am Geriatr Soc*. 2014 May;62(5):843–9.
112. Piccoli GB, Attini R, Cabiddu G, Kooij I, Fassio F, Gerbino M, et al. Maternal-foetal outcomes in pregnant women with glomerulonephritides. Are all glomerulonephritides alike in pregnancy? *J Autoimmun*. 2017 May;79:91–8.
113. Seeger H, Salfeld P, Eisel R, Wagner CA, Mohebbi N. Complicated pregnancies in inherited distal renal tubular acidosis: importance of acid-base balance. *J Nephrol*. 2017 Jun;30(3):455–60.
114. Yefet E, Tovbin D, Nachum Z. Pregnancy outcomes in patients with Alport syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Apr;293(4):739–47.

**Corrispondenza a:**

Adeera Levin,  
Department of Medicine,  
University of British Columbia, Vancouver,  
British Columbia, Canada.  
Email: alevin@providencehealth.bc.ca