

Received: 2011.10.12
Accepted: 2011.12.14
Published: 2011.12.29

Płeć a choroby nerek – znaczenie kliniczne i mechanizmy modyfikującego oddziaływania

Gender and kidney diseases: the clinical importance and mechanisms of modifying effects

Katarzyna Grzegorzczuk¹, Magdalena Krajewska¹, Wacław Weyde¹,
Katarzyna Jakuszko¹, Andrzej Gniewek², Marian Klinger¹

¹ Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii

Streszczenie

W pracy omówiono mechanizmy, w których płeć reguluje przebieg chorób nerek oraz przedstawiono przykłady chorób, które podlegają wpływowi płci. W badaniach doświadczalnych oraz klinicznych wykazano, że częstość występowania, a także progresja chorób nerek związana jest z wieloma czynnikami zależnymi od płci, takimi jak wielkość nerek, liczba nefronów, nerkowy przepływ krwi, a także z bezpośrednim działaniem hormonów płciowych na tkankę nerkową oraz na takie szlaki i cząsteczki sygnałowe jak system RAA, tlenek azotu, wolne rodniki tlenowe, cytokiny i czynniki wzrostu. Główny hormon żeński – 17 β -estradiol ma zdolność hamowania procesów zapalnych oraz apoptycznych i działa ochronnie na tkankę nerkową. Natomiast męskie hormony płciowe – testosteron i dehydroepiandrosteron działają odwrotnie. Doświadczalne manipulacje hormonalne np. owariektomia lub orchidektomia potwierdzają te zależności, ponieważ zmieniają przebieg choroby. Płeć żeńska uznawana jest za czynnik protekcyjny w większości chorób nerek, w niektórych glomerulopatiach pierwotnych, zwyrodnieniu wielotorbielowatym nerek typu dorosłych oraz nefropatii nadciśnieniowej. Wpływem płci i zdolnością żeńskich hormonów płciowych do aktywacji procesów autoimmunologicznych tłumaczona jest częstsza zapadalność kobiet na choroby autoimmunologiczne z rozwojem wtórnych glomerulopatii. Po okresie menopauzy ochronny wpływ płci żeńskiej nie jest obserwowany, co jest potwierdzeniem roli, jaką odgrywają żeńskie hormony płciowe.

Słowa kluczowe:

różnice płci • choroby nerek • hormony płciowe • czynniki ryzyka

Summary

This review focuses on the underlying pathways of gender-dependent renal diseases and presents specific examples of diseases influenced by gender. In the literature it has been shown, in many clinical and experimental observations, that the incidence and the rate of progression of renal disease are influenced by many gender-dependent factors, such as kidney and glomerular size, differences in glomerular hemodynamics, and direct effects of sex hormones on renal tissue and signal pathways such as the renin-angiotensin-aldosterone system and signal molecules (e.g. nitric oxide, reactive oxygen species, cytokines and growth factors). It has been shown that the main female hormone, 17 β estradiol, is capable of inhibiting inflammatory and pro-apoptotic processes and protects the renal tissue. In contrast, the male hormones, testosterone and dehydroepiandrosterone, have the opposite effect. Hormonal manipulation by male or female castration changes the course of renal disease progression and confirms the influence of the sex hormones. Female gender is therefore considered a protective factor in many kidney diseases, such as

primary glomerulonephritis, autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) and hypertensive nephropathy. Similarly, women are more predisposed to autoimmune diseases with secondary glomerulonephritis, e.g. systemic lupus erythematosus, as the female sex hormones have the ability of autoimmune process activation. After menopause the protective effect of female gender is not observed, which confirms the role of the female sex hormones.

Key words: gender/sex differences • kidney disease • sex hormones • progression risk factors

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=972446>

Word count: 3778

Tables: –

Figures: –

References: 79

Adres autorki: Katarzyna Grzegorzcyk, Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej AM, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; e-mail: kasiencja_g@yahoo.de

Wykaz skrótów: **ADPKD** – zwyrodnienie wielotorbielowate nerek dorosłych dziedziczne autosomalnie dominująco (autosomal dominant polycystic kidney disease); **anty-dsDNA** – przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (anty double-stranded DNA antibodies); **BMI** – współczynnik masy ciała (body mass index); **DHEA** – dehydroepiandrosteron (dehydroepiandrosterone); **DHT** – dihydrotestosteron (dihydrotestosterone); **eGFR** – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate); **eNOS** – śródbłonkowa syntaza tlenu azotu (endothelial nitric oxide synthase); **ERK** – kinazy aktywowane przez sygnały zewnątrzkomórkowe (extracellular signal-regulated kinases); **αERKO** – myszy z usuniętym genem dla receptora alfa estrogenu (mice transgenic for an estrogen alfa gene deletion); **ERPF** – efektywny przepływ osocza (effective renal plasma flow); **FF** – frakcja filtracyjna osocza (filtration fraction); **FSGS** – ogniskowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (focal segmental glomerulosclerosis); **HMG-box** – grupa białek odpowiedzialnych za interakcję z DNA (high mobility group box); **HTZ** – hormonalna terapia zastępcza; **IL-12** – interleukina 12; **IL-1β** – interleukina 1 beta; **JNK** – kinazy aktywowane czynnikiem stresowym (c-Jun N-terminal kinases); **KZN** – kłębuszkowe zapalenie nerek; **LH** – hormon luteinizujący (luteinizing hormone); **MAP** – średnie ciśnienie tętnicze krwi (mean arterial pressure); **MAPK** – kinazy białkowe zależne od mitogenów (mitogen-activated protein kinases); **MAPK p38** – kinazy białkowe p38 aktywowane przez mitogeny (P38 mitogen-activated protein kinase); **MGN** – błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek (membranous glomerulonephritis); **MMPs** – metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (matrix metalloproteinases); **NADH** – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (nicotinamide adenine dinucleotide); **NADPH** – fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate); **NF-κB** – czynnik jądrowy kappa B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **NO** – tlenek azotu (nitric oxide); **nNOS** – neuronalna synteza tlenu azotu (neuronal nitric oxide synthase); **PAR 1** – receptory proteaz (protease-activated receptors); **PMB** – monocyty krwi obwodowej (peripheral blood monocyte); **RAAS** – system renina angiotensyna aldosteron (renin-angiotensin-aldosterone system); **RBF** – nerkowy przepływ krwi (renal blood flow); **ROS** – wolne rodniki tlenowe (reactive oxygen species); **SERM** – selektywne modulatory receptora estrogenowego (selective estrogen receptor modulator); **SLE** – toczeń trzewny układowy (systemic lupus erythematosus); **SOX 2** – gen na chromosomie Y odpowiedzialny za determinację płci męskiej (SRY (sex determining region Y)-box 2); **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu beta (transforming growth factor beta); **TIMPs** – inhibitory tkankowe metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (tissue inhibitors of metalloproteinases); **TNF alfa** – czynnik martwicy nowotworu alfa (tumor necrosis factor alpha); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego (vascular endothelial growth factor).

WPROWADZENIE

Płeć determinuje częstość występowania i przebieg wielu chorób nerek. Wykazano, że szybkość progresji nefropatii

innych niż cukrzycowa do stadium schyłkowej niewydolności nerek mierzona wielkością spadku szacowanej filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate – eGFR) jest większa u mężczyzn niż u kobiet i nie zależy

od innych czynników ryzyka, takich jak np. wartość średniego ciśnienia tętniczego (mean arterial pressure – MAP) czy stężenia cholesterolu w osoczu [71]. Stwierdzono również, że mężczyźni odnoszą większe korzyści z ograniczeń dietetycznych i redukcji spożycia składników pokarmowych mających wpływ na progresję chorób nerek, takich jak białko, fosfor i sód [70].

Płeć żeńska uznawana jest za czynnik protekcyjny w większości chorób nerek. Hipoteza o możliwym wpływie hormonów płciowych – estrogenów i androgenów na postęp przewlekłej choroby nerek była sprawdzana zarówno na modelach zwierzęcych, jak i w badaniach klinicznych. Stosowano doświadczalnie m.in. owariektomię, orchidektomię, podaż egzogennych hormonów płciowych, operację fikcyjną (sham operations), placebo – procedury przeprowadzano w grupie kontrolnej mającej na celu ocenę wpływu samego zabiegu operacyjnego na wynik badań. Inną metodą doświadczalną jest renal wrap-renal cellophane wrapping, która polega na indukcji nadciśnienia tętniczego w warunkach wywierania mechanicznego ucisku na nerki (np. przez owijanie ich celofanem) [65].

Na progresję chorób nerek ma wpływ wiele czynników zależnych od płci, takich jak wielkość nerek, liczba nefronów, nerkowy przepływ krwi (renal blood flow – RBF), bezpośredni efekt działania hormonów płciowych na tkankę nerkową i na szlaki sygnałowe [70].

Przeprowadzono wiele badań dotyczących bezpośrednio i pośredniego wpływu hormonów płciowych na takie cząsteczki sygnałowe i przekaźniki wewnątrzkomórkowe jak system renina-angiotensyna-aldosteron (renin-angiotensin-aldosterone system – RAAS), tlenek azotu (nitric oxide NO), wolne rodniki tlenowe (reactive oxygen species ROS), cytokiny i czynniki wzrostu, synteza kolagenu i układ endoteliny [71].

Istnieją dowody, że płeć żeńska jest korzystna prognostycznie między innymi w błoniastym kłębuszkowym zapaleniu nerek (membranous glomerulonephritis – MGN), ogniskowym segmentalnym stwardnieniu kłębuszków (focal segmental glomerulosclerosis – FSGS), zwyrodnieniu wielotorbielowatym nerek (autosomal dominant polycystic kidney disease – ADPKD), nefropatii nadciśnieniowej oraz przewlekłej chorobie nerek o nieznannej etiologii [46,71]. Korzystniejszy przebieg tych chorób obserwowano w badaniach opartych na metaanalizach obejmujących grupy kobiet przed okresem menopauzy. Po okresie menopauzy ochronny wpływ płci żeńskiej nie jest obserwowany, co potwierdza znaczenie żeńskich hormonów płciowych [6]. Doniesienia literaturowe na temat wpływu hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) i środków antykoncepcyjnych na przebieg chorób nerek są sprzeczne i wykazują, że leki hormonalne mogą się przyczyniać zarówno do spowolnienia jak i do progresji przewlekłej choroby nerek. Wyniki różnią się od siebie między innymi w zależności od wieku, w którym kobieta rozpoczęła leczenie tymi środkami i współistniejących chorób (np. cukrzyca) [35,69].

PŁEĆ A MORFOLOGIA NEREK

Różnice w wielkości i strukturze nerek są zależne od płci – nerki mężczyzn mają większą masę oraz długość [71].

Efekt działania androgenów nie jest wyłącznym czynnikiem powodującym różnicę wielkości, bo większa masa nerek u mężczyzny jest związana z większą powierzchnią ciała. Tym tłumaczona jest również większa objętość kłębuszków nerkowych, choć różnica ta, o którą istnieje spór w literaturze [1,30,38,49,75] wynosi jedynie 10–15% i nie wpływa na wielkość filtracji kłębuszkowej (eGFR) ani na przepływ krwi przez nerki (RBF) [47]. Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w liczbie kłębuszków nerkowych [47].

ZNACZENIE HORMONÓW PŁCIOWYCH

Problemem rozważanym w literaturze jest bezpośredni wpływ hormonów płciowych na tkankę nerkową. W szczurych modelach doświadczalnych (np. szczury z wyindukowanym mechanicznie nadciśnieniem tętniczym w modelu renal wrapping) wykonywano gonadektomię z następczym podawaniem hormonów egzogennych i oceniano stopień progresji przewlekłej choroby nerek [65]. Orchidektomia powodowała poprawę wykładników biochemicznych funkcji nerek oraz obrazu histopatologicznego, stwierdzano zmniejszenie białkomoczu oraz stopnia twardnienia kłębuszków i włóknienia cewek nerkowych, natomiast suplementacja dihydrotestosteronu (dihydrotestosterone – DHT) znosiła ten korzystny efekt. Jednocześnie zaobserwowano brak wpływu orchidektomii i następczej suplementacji dihydrotestosteronu na średnie ciśnienie tętnicze i współczynnik przesączania kłębuszkowego, co sugeruje bezpośredni uszkadzający wpływ testosteronu na nerki. Z kolei owariektomia powodowała odwrotny efekt – obserwowano większy stopień uszkodzenia kłębuszków i cewek nerkowych oraz wzrost białkomoczu. Podanie 17 β -estradiolu hamowało progresję choroby nerek nasiloną przez zabieg owariektomii [15,25,51].

SYNTEZA TLENKU AZOTU A PŁEĆ

W przewlekłej chorobie nerek stwierdzana jest upośledzona synteza tlenku azotu (NO) i obserwuje się zmniejszone wydalanie produktów katabolizmu tlenku azotu z moczem [65,67,68]. U płci męskiej wykazano zwiększoną ekspresję śródłonkowej syntazy tlenku azotu (endothelial nitric oxide synthase – eNOS) zarówno w korze jak i rdzeniu, ale zmniejszoną ekspresję syntazy neuronalnej (neuronal nitric oxide synthase – nNOS) w rdzeniu nerki. Istnieją dane, że kobiety są chronione przed zależnym od wieku uszkodzeniem nerek dzięki mechanizmowi utrzymującym zdolność do prawidłowej syntezy tlenku azotu. Mężczyźni natomiast tracą z wiekiem tę zdolność, co powoduje, że są wrażliwsi na zmiany w syntezie tlenku azotu pojawiające się w procesie starzenia i stają się bardziej podatni na uszkodzenie nerek [11,41]. Przewlekłe zahamowanie aktywności neuronalnej syntazy tlenku azotu w rdzeniu nerki stwarza sytuację, w której przy uszkodzeniu nerek kompensacyjnie zwiększone wytwarzanie syntaz śródłonkowych zarówno w korze jak i rdzeniu nerki okazuje się niewystarczające do utrzymania prawidłowych stężeń tlenku azotu, co prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego i spadku filtracji kłębuszkowej [60].

WPLYW PŁCI NA GENERACJĘ WOLNYCH RODNIKÓW TLENYCH

Niewydolne nerki generują większe ilości wolnych rodników tlenowych. Za wytwarzanie ROS, w tym najważniejszego

anionu nadtlenkowego, jest odpowiedzialna oksydaza dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADH) oraz fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH) [5]. Żeński hormon płciowy – 17 β -estradiol, ma zdolność do hamowania generacji ROS w wielu komórkach, w tym w komórkach wątrobowych, mięśni gładkich naczyń krwionośnych, fibroblastach serca i komórkach śródbłonna. Mechanizm działania 17 β -estradiolu opiera się na hamowaniu oksydazy NADPH, dzięki czemu dochodzi do zmniejszenia uszkodzeń niedokrwiennie-reperfuzyjnych. W tym mechanizmie chroniony jest m.in. śródbłonek naczyń. Główną rolę w oddziaływaniu 17 β -estradiolu na aktywność oksydazy NADPH przypisuje się podjednostce oksydazy – P22phox. Jest to jednostka regulatorowa niezbędna do aktywacji oksydazy, która wpływa, zależnie od jej stężenia w tkance nerkowej, na zmiany aktywności oksydazy NADPH [26].

Uważa się, że wiele substancji hamujących oksydazę NADPH lub zwiększających katabolizm wolnych rodników tlenowych poprzez aktywację dysmutazy ponadtlenkowej może znaleźć zastosowanie kliniczne. Należą do nich między innymi, takie substancje jak Apocynina – inhibitor oksydazy NADPH oraz Tempol – agonista dysmutazy ponadtlenkowej. Apocynina redukuje stężenie wolnych rodników tlenowych i wpływa na zmniejszenie albuminurii w modelach zwierzęcych nadciśnienia indukowanego angiotensyną II. Ponadto hamuje wydalanie izoprostanów – produktów nieenzymatycznej peroksydacji lipidów z moczem. Z możliwością stosowania Apocyniny i innych bezpośrednich inhibitorów oksydazy NADPH w terapii nadciśnienia tętniczego wiązane są duże nadzieje [43,53,64]. Na modelach zwierzęcych wykazano, że Tempol zmniejsza zdolność do wzrostu ciśnienia tętniczego i generacji wolnych rodników tlenowych w odpowiedzi na wlew angiotensyny II. Zmniejsza ponadto nasilenie białkomoczu i chroni przed wzrostem ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na podanie aldosteronu i diety wysokosodowej [48,65].

PŁEĆ A MECHANIZMY WŁÓKNIECIA

Jednym z patomechanizmów, za pomocą których płeć modyfikuje przebieg chorób nerek jest regulacja procesów włóknienia przez hormony płciowe. 17 β -estradiol zmniejsza syntezę kolagenu przez hamowanie aktywności transformującego czynnika wzrostu β (transforming growth factor – TGF- β) – głównego mediatora włóknienia [8,37] oraz wpływa na regulację aktywności enzymów proteolitycznych uczestniczących w degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej – stymuluje metaloproteinazy tkankowe (matrix metalloproteinases – MMPs) z jednoczesnym hamowaniem ich inhibitorów (tissue inhibitors of metalloproteinases – TIMPs) [36,57]. Aktywacji przez 17 β -estradiol podlega także system kinaz białkowych zależnych od mitogenów (mitogen-activated protein kinases – MAPK). Jest to grupa enzymów, które odgrywają rolę w regulacji odpowiedzi na sygnały (mitogeny) zewnątrzkomórkowe. Mają one wpływ na ekspresję genów, podziały i różnicowanie komórek oraz apoptozę [33]. W rezultacie estrogeny hamują rozplem mezangium i zwalniają proces pogrubienia błony podstawnej kłębuszka, przez co zmniejszają postęp włóknienia nerek.

Badaniom podlega także wpływ hormonów płciowych na podocyt, którego uszkodzenie ma istotne znaczenie

w procesie włóknienia [33]. Wpływ 17 β -estradiolu i testosteronu na uszkodzenie podocytów i rozwój twardnienia kłębuszka nerkowego był badany w modelu doświadczalnym na myszach pozbawionych genu receptora estrogenów (α ERKO). Wykładnikiem procesu twardnienia kłębuszka było wykazanie nadmiernej ekspresji desminy i utrata nefryny – markerów uszkodzenia podocyta i apoptozy. Zaobserwowano, że usunięcie samicom myszy genu kodującego receptor α , znajdujący się na podocytach, a podlegający wpływowi estradiolu w organizmie, powoduje szybsze włóknienie tkanki nerkowej w porównaniu do myszy z zachowanym genem. Wykazano, że mechanizm ten opiera się na nadmiernym wytwarzaniu testosteronu przez jajniki. Owariektomia hamowała jego nadmierne wytwarzanie, bo eliminowała źródło jego wytwarzania. W grupie kontrolnej myszy z zachowanym genem były chronione przed niekorzystnym wpływem testosteronu przez prawidłowe wytwarzanie estradiolu. Dopiero owariektomia, usuwająca źródło estradiolu, z następczym podaniem egzogenego testosteronu przyczyniała się do uszkodzenia podocytów [9,10]. Wynika z tego, że podocyty są komórkami docelowymi zarówno dla testosteronu jak i dla estradiolu, a proces włóknienia kłębuszków zachodzi pod wpływem mechanizmu uszkodzenia i apoptozy podocytów i jest bardziej zależny od nadmiernego endogenego wytwarzania testosteronu niż od braku estrogenów. Testosteron ma zdolność do indukowania apoptozy podocytów poprzez wiele mechanizmów – bezpośrednio oraz poprzez stymulację czynnika transformującego β (TGF- β) i czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor – TNF- α) [66].

UKŁAD RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON – RÓŻNICE ZALEŻNE OD PŁCI

Wpływ hormonów płciowych na funkcjonowanie układu RAAS w krążeniu nerkowym i systemowym podlega intensywnym badaniom. W grupie młodych, zdrowych kobiet i mężczyzn otrzymujących zbliżoną co do zawartości sodu i białka dietę mierzono stężenia poszczególnych składników systemu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz innych parametrów nerkowych, m.in. przepływ krwi przez nerki, frakcję filtracyjną osocza (filtration fraction – FF), efektywny przepływ osocza przez nerki (effective renal plasma flow – ERPF), wyjściowo i po aktywacji angiotensyną II. Badanie polegało również na obserwacji klinicznej pacjentów i mierzeniu ciśnienia tętniczego krwi. Początkowo w grupie kobiet wykazano niższy współczynnik masy ciała (body mass index – BMI), wartość hematokrytu oraz średnie ciśnienie tętnicze krwi. Po infuzji angiotensyny II w obu grupach wykazano wzrost średniego ciśnienia tętniczego i spadek efektywnego przepływu osocza przez nerki oraz zaobserwowano różnice w wielkości filtracji między grupą kobiet i mężczyzn [42]. W obu grupach infuzja angiotensyny II wywołała spadek efektywnego przepływu osocza przez nerki, jednak u mężczyzn wielkość filtracji kłębuszkowej nie zmieniła się przy jednocześnie zaobserwowanym wzroście frakcji filtracyjnej osocza (FF). Efekt ten przypisuje się przedłużonemu działaniu angiotensyny II u mężczyzn i silniejszemu skurczowi tętniczki odprowadzającej, co w rezultacie skutkuje wzrostem ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego za cenę utrzymania wskaźnika eGFR na wyjściowym poziomie. U kobiet natomiast zaobserwowano spadek GFR jednocześnie z ERPF przy niewielkiej reakcji wzrostowej frakcji filtracyjnej

osocza z aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron. Spadek frakcji filtracyjnej u kobiet autorzy publikacji tłumaczą zależnym od estrogenów wzrostem syntezy tlenu azotu i jego wazodylatacyjnym działaniem na naczynia nerkowe.

Obserwowany u kobiet mniejszy wzrost frakcji filtracyjnej osocza i niższe ciśnienie wewnątrzkrębuszkowe w odpowiedzi na angiotensynę II autorzy wiązali z ochronnym działaniem hormonu żeńskiego – 17β -estradiolu. Wpływ ten był tym wyraźniejszy im wyższe było stężenie estradiolu w osoczu u kobiet – dla potrzeb doświadczenia wyodrębniono dwie grupy kobiet – z niskim (poniżej 100 pmol/l) oraz wysokim stężeniem estradiolu (powyżej 300 pmol/l) [42]. Wpływ estrogenów na stężenia poszczególnych składowych układu renina-angiotensyna-aldosteron wykazany w innym badaniu [50], potwierdza także bezpośrednia stymulacja transkrypcji genu angiotensynogenu w komórkach wątroby przez estradiol [17].

PŁEĆ A CYTOKINY PROZAPALNE I PROAPOPTOTYCZNE W PATOGENIEZIE USZKODZENIA NEREK

Szlaki prozapalne i proapoptotyczne podlegają regulacji przez hormony płciowe, co sprawia, że istnieją różnice tolerancji na uszkodzenie nerek zależne od płci. W modelu szczurzym udowodniono, że osobnicy płci męskiej z wiekiem gorzej tolerują redukcję liczby nefronów i są wrażliwsi na ostre uszkodzenie nerek, a pogorszenie funkcji nerek związane ze starzeniem się postępuje szybciej. Efekt ten przypisuje się prozapalnemu i proapoptotycznemu działaniu testosteronu [41]. W literaturze opisywanych jest wiele cząsteczek sygnałowych zaangażowanych w regulację progresji przewlekłej choroby nerek, podlegających wpływowi hormonów płciowych. Transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) to cytokina prozapalna odpowiedzialna za procesy włóknienia. Wykazano, że męski hormon płciowy – dehydroepiandrosteron (dehydroepiandrosterone – DHEA) zwiększa transkrypcję TGF- $\beta 1$ przez wiązanie się receptora androgenowego do jądrowego kompleksu Smad-3. Związanie estrogenów z tym kompleksem daje efekt odwrotny [41].

Czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α), interleukina 12 (IL-12), interleukina 1 beta (IL-1 β), to cytokiny prozapalne i proapoptyczne [38]. U mężczyzn obserwuje się wyższe stężenia tych cząsteczek, co jest zależne od stymulacji ich wytwarzania przez testosteron. U kobiet stopień wytwarzania tych cząsteczek jest zależny od fazy cyklu menstruacyjnego, co dodatkowo potwierdza wpływ hormonów płciowych [41].

Rodzina kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK), w tym podrodzina kinaz aktywowanych przez sygnały zewnątrzkomórkowe (extracellular signal-regulated kinases – ERK) odpowiada za przeżycie komórek. Natomiast kinazy MAPK p38 (P38 mitogen-activated protein kinase) oraz JNK, czyli kinazy aktywowane czynnikiem stresowym (c-Jun N-terminal kinases) wykazują efekt prozapalny [39]. Estrogeny zwiększają syntezę podtypu ERK, natomiast testosteron nasila syntezę MAPK p38 i JNK, które we wzajemnych oddziaływań pobudzają wytwarzanie TNF- α i czynnika jądrowego kappa B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NF- κ B).

Podsumowując można stwierdzić, że męskie hormony płciowe odgrywają negatywną rolę w modulacji uszkodzenia nerek poprzez aktywację szlaków prozapalnych i proapoptycznych. Estrogeny natomiast wykazują zróżnicowany wpływ na te szlaki, przeważa jednak efekt ochronny [41].

WPŁYW PŁCI NA WYBRANE CHOROBY NEREK

Toczeń trzewny układowy

Płeć żeńska stanowi czynnik ryzyka rozwoju toczenia trzewnego układowego (systemic lupus erythematosus – SLE). Częstość występowania tej choroby wynosi 9:1 dla kobiet w okresie reprodukcyjnym (gdy stężenia żeńskich hormonów płciowych są najwyższe) w porównaniu z mężczyznami. W okresie dojrzewania i przekwitania przewaga kobiet w zapadalności na tę chorobę jest mniej wyraźna [31]. Różny w zależności od płci jest także przebieg kliniczny choroby. U mężczyzn częściej występują zapalenia błon surowiczych, zmiany skórne, napady drgawkowe oraz neuropatia obwodowa, a przebieg nefropatii toczniowej i chorób układu krążenia jest cięższy [77].

Różnice te są spowodowane przede wszystkim wpływem hormonów płciowych na czynność limfocytów B. Wykazano, że estrogeny i prolaktyna stymulują dojrzewanie i selekcję autoreaktywnych limfocytów B oraz wytwarzanie autooprzeciwciał, natomiast progesteron jest supresorem tej reakcji. W doświadczeniach zaobserwowano, że podawanie myszom zarówno estrogenów jak i prolaktyny skutkuje wzrostem miana przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (anty double-stranded DNA – dsDNA), zwiększeniem wytwarzania autoreaktywnych limfocytów B oraz wzmocnionym odkładaniem się kompleksów antygen-przeciwciała w nerkach. Inne są natomiast komórki docelowe dla obu substancji – estrogeny oddziałują na T-niezależne limfocyty B strefy brzeżnej, natomiast prolaktyna na T-zależne limfocyty B strefy folikularnej [54]. Męski hormon płciowy, testosteron ma zdolność hamowania wytwarzania tych przeciwciał. Mężczyźni chorzy na toczeń trzewny układowy wykazują cechy hipoadrogenizmu z niskimi stężeniami testosteronu i hormonu luteinizującego (luteinizating hormone – LH) [72].

U mężczyzn z zespołem Klinefeltera (z kariotypem XXY) metabolizm hormonalny nastawiony jest na „faworyzowanie” estrogenów, co oznacza nasiloną oksydację testosteronu do postaci nieaktywnej oraz hydroksylację estronu do estrogeneru, postaci aktywnej. Także u kobiet chorujących na toczeń procesy oksydacji są bardziej aktywne [9,24].

Hamowanie nadmiernego wytwarzania autooprzeciwciał w tym anty-dsDNA może się stać jednym z celów terapii. Jedną z możliwości wymienianą w literaturze jest substytucja testosteronu u kobiet. Okazało się, że podawanie dehydroepiandrosteronu (DHEA) przynosiło pozytywny efekt w grupie chorych kobiet [56]. Ten sam efekt można teoretycznie osiągnąć podczas leczenia selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego SERM (selective estrogen receptor modulator). Preparaty z tej grupy, takie jak Tamoxifen czy Raloxifen, w badaniach doświadczalnych na myszach zmniejszały wytwarzanie autoreaktywnych przeciwciał anty-dsDNA i odkładanie się kompleksów immunologicznych w nerkach [50].

W patogenezie tocznia rumieniowatego układu o wpływ płci poza zaburzoną równowagą hormonalną decydują także zmiany w materiale genetycznym. Zaobserwowano, że chromosom X zawiera geny odpowiedzialne za modulację stężeń hormonów płciowych oraz zapewnienie tolerancji immunologicznej. Zmiany dotyczą regionu zawierającego gen PAR 1 kodujący białka proteaz (protease-activated receptors), gdzie dochodzi do zwielokrotnienia materiału genetycznego w wyniku translokacji, co wpływa na pojawienie się zaburzeń w funkcjonowaniu produktów jego syntezy [4].

Kłębuszkowe zapalenia nerek

Wyniki licznych badań dostępnych w literaturze, w których oceniano wpływ płci na przebieg różnych typów kłębuszkowych zapaleń nerek (KZN) nie są jednoznaczne. Większość autorów stwierdza, że rokowanie u kobiet w pierwotnych kłębuszkowych zapaleniach nerek jest lepsze niż u mężczyzn [6,12,28,46,71], ale ukazały się również publikacje, których autorzy udowodnili, że płeć nie ma wpływu na progresję KZN, albo też, że prognoza co do zachowania funkcji filtracyjnej nerek jest u mężczyzn korzystniejsza [7,23,24]. Rozbieżności te mogą być spowodowane m.in. włączaniem do badań kobiet w wieku pomenopauzalnym, różnorodnością typów histologicznych KZN i rodzajem stosowanego leczenia.

Zależność przebiegu kłębuszkowych zapaleń nerek od płci została oceniona w jednej z prac klinicznych z udziałem dużej populacji chorych. Przebadano 395 pacjentów chorujących na błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek (MGN), 370 pacjentów z ogniskowym stwardnieniem kłębuszków nerkowych (FSGS) i 542 chorych na nefropatię IgA, u których wykluczono wtórną przyczynę KZN. Do badania włączono chorych powyżej 16 roku życia, z czasem obserwacji minimum 12 miesięcy. Grupy mężczyzn i kobiet otrzymywały porównywalne leczenie immunosupresyjne i hipotensyjne [3]. Oceniano średnie wartości ciśnienia tętniczego, wielkość białkomoczu oraz stopień utraty funkcji filtracyjnej nerek. Udowodniono różnice w przebiegu choroby w zależności od płci dla błoniastego kłębuszkowego zapalenia nerek i ogniskowego stwardnienia kłębuszków nerkowych. Wyjściowo średnie wartości ciśnień tętniczych oraz wielkość białkomoczu w glomerulopatiach MGN i FSGS były niższe u kobiet w porównaniu z grupą mężczyzn, natomiast w grupie chorych na nefropatię IgA nie różniły się między sobą. Dodatkowo u kobiet chorujących na błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i ogniskowe stwardnienie kłębuszków nerkowych przy porównywalnych wartościach ocenianych parametrów rokowanie było lepsze, stwierdzano wolniejszy ubytek funkcji filtracyjnej nerek i dłuższy czas przeżycia. Korzystniejsze rokowanie u kobiet było też związane z niższymi wyjściowo wartościami ciśnienia tętniczego i stopniem nasilenia białkomoczu [6,59].

Zwyrodnienie wielotorbielowate nerek

Płeć męska jest uważana za czynnik ryzyka progresji zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek dorosłych dziedziczonego autosomalnie dominująco (ADPKD). Mężczyźni chorujący na tę chorobę szybciej niż kobiety tracą funkcję filtracyjną nerek i osiągają stadium schyłkowej choroby nerek [74]. Androgeny są uznawane za jeden z czynników

przyczyniających się do progresji choroby. Pozostałe czynniki ryzyka progresji ADPKD u mężczyzn wymieniane w literaturze to wiek niższy niż 30 lat w chwili rozpoznania, obecność krwimoczu od początku choroby, obecność mutacji genu PKD 1 kodującego białko – policystynę 1 oraz współistnienie nadciśnienia tętniczego krwi [14,27,73]. W badaniach na szczurach wykazano, że u samców chorych na zwyrodnienie wielotorbielowate nerek występują niższe wartości szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej i efektywnego przepływu osocza, a także zmniejszone stężenia reniny, obniżona ekspresja czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor – VEGF) oraz wyższe stężenia endoteliny 1 i śródbłonkowej syntazy tlenu azotu w porównaniu z samicami. U szczurzych samic wykazano nie tylko lepszą funkcję nerek, ale stwierdzano też mniejsze wymiary nerek i mniejszą liczbę torbieli. Orchidektomia zwalniała tempo utraty funkcji filtracyjnej nerek, natomiast owariektomia przyczyniała się do progresji choroby. Substytucyjne podawanie 17 β -estradiolu miało protekcyjny wpływ na przebieg choroby w mechanizmie pośrednim, wywoływanym poprzez regulację ekspresji genów dla układów: RAAS, endotelinowego, syntazy tlenu azotu oraz VEGF [74].

Cukrzycowa choroba nerek

Czynniki związane z płcią, od których może zależeć różny przebieg cukrzycy, to między innymi wielkość kłębuszków, nerek i przepływu krwi przez nerki, rodzaj diety, stan wyrównania cukrzycy oraz bezpośredni wpływ hormonów płciowych [70].

Dane na temat wpływu płci na progresję cukrzycowej choroby nerek zarówno u cukrzycy typu 1 jak i 2 są w literaturze sprzeczne [35]. Część badaczy wykazała, że płeć żeńska stanowi czynnik ryzyka występowania i progresji cukrzycy [16], inni natomiast dowodzą, że jest odwrotnie [22]. Częstość występowania cukrzycy typu 1 jak i 2 u mężczyzn i u kobiet przed menopauzą jest podobna [20]. Różnice w częstości występowania obu podtypów cukrzycy dotyczą kobiet w wieku pomenopauzalnym stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) [35]. Część autorów wykazała w swoich badaniach ochronny wpływ HTZ na postęp cukrzycowej choroby nerek [13,79], inni badacze obserwowali przeciwny efekt [44].

U mężczyzn chorujących na cukrzycę typu 1 stwierdzane są niższe stężenia testosteronu we krwi. Jednocześnie wykazano u nich wyższe stężenia estradiolu w porównaniu ze zdrowymi. Przyczyną obniżonej syntezy testosteronu u chorych na cukrzycę są zmiany bazowego i pulsacyjnego wytwarzania hormonu luteinizującego (LH) i zaburzenia regulacji szlaku sygnałowego Kiss-1/GPR 54 w podwzgórzku, który odpowiada za wydzielanie hormonów płciowych i reguluje proces dojrzewania płciowego [2].

Wpływ testosteronu na cukrzycową chorobę nerek udowodniono na modelu szczurzym. Rozwój cukrzycy typu 1 indukowano streptozotocyną, inhibitorem replikacji DNA, antybiotykiem o działaniu cytostatycznym uzyskiwanym ze szczepu *Streptomyces griseus*. Kastrowano szczury płci męskiej usuwając wpływ testosteronu, a następnie indukowano cukrzycę streptozotocyną. Kastrowane męskie samce rozwijały cukrzycową chorobę nerek szybciej niż te

z zachowanym wytwarzaniem testosteronu. Obserwowano większy białkomocz, bardziej nasilone procesy włóknienia śródmiąższowego i twardnienia kłębuszków oraz wyższą ekspresję TGF- β 1. Pozostaje nierozstrzygniętym zagadnienie, czy powodem szybszej utraty funkcji filtracyjnej nerek u mężczyzn z nefropatią cukrzycową jest brak wpływu testosteronu uzyskany przez kastrację, czy też wyższe stężenia estradiolu. Autorzy publikacji uważają, że do pogorszenia funkcji nerek mogą się przyczyniać oba zjawiska [76].

Uważa się, że charakterystyczna dla nefropatii cukrzycowej hiperfiltracja i hiperperfuzja może wynikać również ze zwiększonej ekspozycji na zależne od wpływu estrogenów wazodylatory, takie jak tlenek azotu. Nie bez znaczenia jest regulacja innych cząsteczek sygnałowych przez hormony płciowe w tym TGF- β czy enzymów macierzy pozakomórkowej [45].

W jednej z prac badano wpływ zależnego od płci polimorfizmu genu SOX-2 (SRY (sex determining region Y)-box 2), (3q26.33) na patogenezę i rozwój cukrzycy typu 1. Uważa się, że region na chromosomie 3q (ramię długie) jest powiązany z otyłością, nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Sam gen SOX-2 należy do rodziny genów HMG-boxu (high mobility group box) odpowiedzialnych za interakcję białek z DNA i jest jednocześnie czynnikiem transkrypcyjnym biorącym udział w różnicowaniu komórek multipotentjalnych pnia i procesie embriogenezy. Udowodniono, że polimorfizm genu SOX2 jest powiązany z rozwojem cukrzycy u kobiet chorych na cukrzycę typu 1. U nosicieli allelu AA tego genu stwierdzano niższe wartości stężeń kreatyniny w surowicy w porównaniu z kobietami o genotypie CC lub CA, co sugeruje, że występowanie allelu AA może mieć ochronny wpływ na rozwój nefropatii cukrzycowej u kobiet [18].

Nefropatia nadciśnieniowa

Wykazano, że mężczyźni są narażeni na większe ryzyko rozwoju nefropatii nadciśnieniowej i mają gorsze niż kobiety z porównywalnymi wartościami ciśnienia tętniczego rokowanie dotyczące rozwoju przewlekłej choroby nerek [59].

Ciśnienie tętnicze jest regulowane przez androgeny w wielu mechanizmach – bezpośrednio, poprzez stymulację receptorów androgenowych oraz pośrednio poprzez oddziaływanie na układy odpowiedzialne za rozwój nadciśnienia tętniczego, takie jak układ RAAS, endotelinowy i przez wytwarzanie wolnych rodników tlenowych [29,59]. W jednym z opisywanych w literaturze doświadczeń wykazano, że podanie Flutamidu, antagonisty receptora androgenowego, prowadziło do obniżenia ciśnienia tętniczego

i częściowego wycofania się zmian zależnych od nadciśnienia w nerce [63]. Wykazano także, że u szczurów po kastracji wartości ciśnienia tętniczego są niższe niż u zwierząt z zachowanym wytwarzaniem testosteronu. Natomiast podanie testosteronu szczurzym samicom po owariektomii prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego [54].

Testosteron wpływa także na podwyższenie ciśnienia tętniczego przez przesunięcie równowagi sodowej w kierunku zwiększonej retencji i zmniejszonego wydalania sodu. Przebiega to w mechanizmie bezpośredniego oddziaływania testosteronu na reabsorpcję sodu w kanalikule proksymalnym albo pośrednio przez układ RAAS [21,62].

Estrogenom przypisuje się ochronny wpływ na rozwój i progresję choroby nadciśnieniowej. Efekt protekcyjny zanika jednak po menopauzie, z wyjątkiem sytuacji gdy kobiety stosują substytucję hormonalną (HTZ) [58]. U kobiet z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się mniejszy wzrost lewej komory serca, większy rzut serca i niższy opór obwodowy naczyń w porównaniu z mężczyznami charakteryzującymi się porównywalnymi wartościami ciśnienia tętniczego. Różnice te są bardziej widoczne u kobiet przed menopauzą, co po raz kolejny potwierdza protekcyjne działanie żeńskich hormonów płciowych – estrogenów [34,40].

PODSUMOWANIE

U mężczyzn częściej dochodzi do rozwoju większości pierwotnych kłębuszkowych zapaleń nerek. Wyjątkiem jest nefropatia IgA, dla której nie udowodniono tej prawidłowości. Mężczyźni częściej i ciężiej chorują na nefropatie cewkowo-śródmiąższowe, ostre uszkodzenie cewek nerkowych, nefropatię nadciśnieniową oraz zwyrodnienie wielotorbiolowate nerek dziedziczone autosomalnie dominująco. Jest to związane z aktywnym wpływem męskich hormonów płciowych, zwłaszcza testosteronu na mediatory prozapalne i proapoptyczne. Odwrotny efekt, zależny od wzrostu syntezy tlenu azotu i hamowania generacji wolnych rodników tlenowych oraz zwalniania procesów włóknienia mają estrogeny, szczególnie 17 β -estradiol.

Doniesienia na temat wpływu płci na cukrzycową chorobę nerek są sprzeczne. Kobiety rzadziej chorują na choroby układu krążenia i stwierdzana jest u nich wolniejsza progresja większości chorób nerek [29], co wynika z ochronnego wpływu estrogenów.

U kobiet dominują wtórne glomerulopatie związane z aktywacją procesów autoimmunologicznych mediowanych przez endogenne i egzogenne estrogeny i prolaktynę, takie jak na przykład toczeń układowy [52,78].

PIŚMIENICTWO

- [1] Abdi R., Slakey D., Kittur D., Racusen L.C.: Heterogeneity of glomerular size in normal donor kidneys: Impact of race. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 32: 43–46
- [2] Castellano J.M., Navarro V.M., Fernández-Fernández R., Roa J., Vigo E., Pineda R., Dieguez C., Aguilar E., Pinilla L., Tena-Sempere M.: Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Diabetes*, 2006; 55: 2602–2610

- [3] Cattran D.C., Reich H.N., Beanlands H.J., Miller J.A., Scholey J.W., Trojanov S.: The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008; 23: 2247–2253
- [4] Chagnon P., Schneider R., Hébert J., Fortin P.R., Provost S., Belisle C., Gingras M., Bolduc V., Perreault C., Silverman E., Busque L.: Identification and characterization of an Xp22.33;Yp 11.2 translocation causing a triplication of several genes of the pseudoautosomal region 1 in an XX male patient with severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 1270–1278

- [5] Chen Y., Gill P.S., Welch W.J.: Oxygen availability limits renal NADPH-dependent superoxide production. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2005; 289: F749–F753
- [6] Coggins C.H., Breyer Lewis J., Caggiula A.W., Castaldo L.S., Klahr S., Wang S.R.: Differences between women and men with chronic renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998; 13: 1430–1437
- [7] D'Amico G.: Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am. J. Kidney Dis.*, 1992; 20: 315–323
- [8] Dubey R.K., Gillespie D.G., Keller P.J., Imthurn B., Zacharia L.C., Jackson E.K.: Role of methoxyestradiols in the growth inhibitory effects of estradiol on human glomerular mesangial cells. *Hypertension*, 2002; 39: 418–424
- [9] Elliot S.J., Berho M., Korach K., Doublier S., Lupia E., Striker G.E., Karl M.: Gender-specific effects of endogenous testosterone: female α -estrogen receptor-deficient C57Bl/6J mice develop glomerulosclerosis. *Kidney Int.*, 2007; 72: 464–472
- [10] Elliot S.J., Karl M., Berho M., Potier M., Zheng F., Leclercq B., Striker G.E., Striker L.J.: Estrogen deficiency accelerates progression of glomerulosclerosis in susceptible mice. *Am. J. Pathol.*, 2003; 162: 1441–1448
- [11] Erdely A., Greenfeld Z., Wagner L., Baylis C.: Sexual dimorphism in the aging kidney: Effects on injury and nitric oxide system. *Kidney Int.*, 2003; 63: 1021–1026
- [12] Eriksen B.O., Ingebretsen O.C.: The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int.*, 2006; 69: 375–382
- [13] Gabal L.L., Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E.: The effect of postmenopausal estrogen therapy on the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Public Health*, 1997; 87: 443–445
- [14] Gabow P.A., Johnson A.M., Kaehny W.D., Kimberling W.J., Lezotte D.C., Duley I.T., Jones R.H.: Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.*, 1992; 41: 1311–1319
- [15] Gafter U., Ben-Bassat M., Levi J.: Castration inhibits glomerular hypertrophy and proteinuria in uninephrectomized male rats. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1990; 20: 360–365
- [16] Garza R., Medina R., Basu S., Pugh J.A.: Predictors of the rate of renal function decline in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Nephrol.*, 1997; 17: 59–67
- [17] Gordon M.S., Chin W.W., Shupnik M.A.: Regulation of angiotensinogen gene expression by estrogen. *J. Hypertens.*, 1992; 10: 361–366
- [18] Gu H.F., Alvarsson A., Efendic S., Brisman K.: SOX2 has gender-specific genetic effects on diabetic nephropathy in samples from patient with type 1 diabetes mellitus in the GoKinD Study. *Genet. Med.*, 2009; 6: 555–564
- [19] Haq M., Norman J., Saba S.R., Ramirez G., Rabb H.: Role of IL-1 in renal ischemic reperfusion injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998; 9: 614–619
- [20] Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C., Eberhardt M.S., Goldstein D.E., Little R.R., Wiedmeyer H.M., Byrd-Holt D.D.: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care*, 1998; 21: 518–524
- [21] Henington B.S., Henegar L., Sinning A.R., Granger J.P., Reckelhoff J.F.: Localization of androgen receptors in the kidney of male rats. *Hypertension*, 1997; 30: 510
- [22] Jacobsen P., Rossing K., Tarnow L., Rossing P., Mallet C., Poirier O., Cambien F., Parving H.H.: Progression of diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int. Suppl.*, 1999; 71: S101–S105
- [23] Jafar T.H., Schmid C.H., Stark P.C., Toto R., Remuzzi G., Ruggenenti P., Marcantoni C., Becker G., Shahinfar S., De Jong P.E., De Zeeuw D., Kamper A.L., Strangard S., Levey A.S.: The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 2047–2053
- [24] Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H., Landa M., Maschio G., de Jong P.E., de Zeeuw D., Shahinfar S., Toto R., Levey A.S., AIPRD Study Group: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 2003; 139: 242–252
- [25] Ji H., Menini S., Mok K., Zheng W., Pesce C., Kim J., Mulrone S., Sandberg K.: Gonadal steroid regulation of renal injury in renal wrap hypertension. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2005; 288: F513–F520
- [26] Ji H., Zheng W., Menini S., Pesce C., Kim J., Wu X., Mulrone S.E., Sandberg K.: Female protection in progressive renal disease is associated with estradiol attenuation of superoxide production. *Genet. Med.*, 2007; 4: 56–71
- [27] Johnson A.M., Gabow P.A.: Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1997; 8: 1560–1567
- [28] Jungers P., Hannedouche T., Itakura Y., Albouze G., Descamps-Latscha B., Man N.K.: Progression rate to end-stage renal failure in non-diabetic kidney disease: a multivariate analysis of determinant factors. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995; 10: 1353–1360
- [29] Kang A.K., Miller J.A.: Effects of gender on the renin-angiotensin system, blood pressure, and renal function. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2002; 4: 143–151
- [30] Kasiske B.L., Umen J.A.: The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1986; 110: 55–60
- [31] Kotzin B.L.: Systemic lupus erythematosus. *Cell*, 1996; 85: 303–306
- [32] Lahita R.G., Bradlow H.L.: Klinefelter's syndrome: hormone metabolism in hypogonadal males with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol. Suppl.*, 1987; 14 (Suppl.13): 154–157
- [33] Lee J.C., Laydon J.T., McDonnell P.C., Gallagher T.F., Kumar S., Green D., McNulty D., Blumenthal M.J., Heys J.R., Landvatter S.W.: A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature*, 1994, 372: 739–746
- [34] Levy D., Anderson K.M., Savage D.D., Kannel W.B., Christiansen J.C., Castelli W.P.: Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.*, 1988; 108: 7–13
- [35] Mankhey R.W., Bhatti F., Maric C.: 17 β -Estradiol replacement improves renal function and pathology associated with diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2005; 288: F399–F405
- [36] Maric C., Enright C., Bhatti F., Mankhey R.W., Sandberg K.: 17 β -Estradiol attenuates ANG II-induced cell proliferation and ECM synthesis in renal interstitial fibroblasts. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003; 285: E812–E818
- [37] Matsuda T., Yamamoto T., Muraguchi A., Saatcioglu F.: Cross-talk between transforming growth factor- β and estrogen receptor signaling through Smad3. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 42908–42914
- [38] McLachlan M.S., Guthrie J.C., Anderson C.K., Fulker M.J.: Vascular and glomerular changes in the ageing kidney. *J. Pathol.*, 1977; 121: 65–78
- [39] Meldrum K., Meldrum D., Hile K.L., Yerkes E.B., Ayala A., Cain M.P., Rink R.C., Casale A.J., Kaefler M.A.: p38 MAPK mediates renal tubular cell TNF- α production and TNF- α dependent apoptosis during simulated ischemia. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2001; 281: C563–C570
- [40] Messerli F.H., Garavaglia G.E., Schmieder R.E., Sundgaard-Riise K., Nunez B.D., Amodeo C.: Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann. Intern. Med.*, 1987; 107: 158–161
- [41] Metcalfe P.D., Meldrum K.K.: Sex differences and the role of sex steroids in renal injury. *J. Urol.*, 2006; 176: 15–21
- [42] Miller J.A., Anacta L.A., Cattran D.C.: Impact of gender on the renal response to angiotensin II. *Kidney Int.*, 1999; 55: 278–285
- [43] Modlinger P., Chabrashvili T., Gill P.S., Mendonca M., Harrison D.G., Griendling K.K., Li M., Raggio J., Wellstein A., Chen Y., Welch W.J., Wilcox C.S.: RNA silencing *in vivo* reveals role of p22phox in rat angiotensin slow pressor response. *Hypertension*, 2006; 47: 238–244
- [44] Monster T.B., Janssen W.M., de Jong P.E., de Jong-van den Berg L.T.: Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. *Arch. Intern. Med.*, 2001; 161: 2000–2005
- [45] Natoli A.K., Medley T.L., Ahimastos A.A., Drew B.G., Thearle D.J., Dilley R.J., Kingwell B.A.: Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression. *Hypertension*, 2005; 46: 1129–1134
- [46] Neugarten J., Acharya A., Silbiger S.R.: Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11: 319–329
- [47] Neugarten J., Kasiske B., Silbiger S.R., Nyegaard J.R.: Effects of sex on renal structure. *Nephron*, 2002; 90: 139–144
- [48] Nishiyama A., Yao L., Nagai Y., Miyata K., Yoshizumi M., Kagami S., Kondo S., Kiyomoto H., Shokoji T., Kimura S., Kohno M., Abe Y.: Possible contributions of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase to renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive rats. *Hypertension*, 2004; 43: 841–848

- [49] Nyengaard J.R., Bendtsen T.F.: Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat. Rec.*, 1992; 232: 194–201
- [50] Oelkers W.K.: Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids*, 1996; 61: 166–171
- [51] Ohtsuka N., Sakemi T., Tomiyoshi Y., Morito F.: Attenuating effect of castration or oestrogen administration on glomerular injury in adriamycin-induced nephropathy of rats. *Nephrology*, 1996; 2: 45–52
- [52] Oliver J.E., Silman A.J.: Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res. Ther.*, 2009; 11: 252
- [53] Paliage A., Pasumarthy A., Mizel D., Yang T., Schnermann J., Bachmann S.: Effect of apocynin treatment on renal expression of COX-2, NOS1, and renin in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2006; 290: R694–R700
- [54] Peeva E., Michael D., Cleary J., Rice J., Chen X., Diamond B.: Prolactin modulates the naive B cell repertoire. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111: 275–283
- [55] Peeva E., Venkatesh J., Diamond B.: Tamoxifen blocks estrogen-induced B cell maturation but not survival. *J. Immunol.*, 2005; 175: 1415–1423
- [56] Petri M.A., Mease P.J., Merrill J.T., Lahita R.G., Iannini M.J., Yocum D.E., Ginzler E.M., Katz R.S., Gluck O.S., Genovese M.C., Van Vollenhoven R., Kalunian K.C., Manzi S., Greenwald M.W., Buyon J.P., Olsen N.J., Schiff M.H., Kavanaugh A.F., Caldwell J.R., Ramsey-Goldman R., St. Clair E.W., Goldman A.L., Egan R.M., Polissos R.P., Moder K.G., Rothfield N.F., Spencer R.T., Hobbs K., Fessler B.J., Calabrese L.H., Moreland L.W., Cohen S.B., Quarles B.J., Strand V., Gurwith M., Schwartz K.E.: Effects of prasterone on disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 2858–2868
- [57] Potier M., Elliot S.J., Tack I., Lenz O., Striker G.E., Striker L.J., Karl M.: Expression and regulation of estrogen receptors in mesangial cells: influence on matrix metalloproteinase-9. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12: 241–251
- [58] Pripp U., Hall G., Csemiczky G., Eksborg S., Landgren B.M., Schenck-Gustafsson K.: A randomized trial on effects of hormone therapy on ambulatory blood pressure and lipoprotein levels in women with coronary heart disease. *J. Hypertens.*, 1999; 17: 1379–1386
- [59] Reckelhoff J.F.: Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*, 2001; 37: 1199–1208
- [60] Reckelhoff J.F., Hennington B.S., Moore A.G., Blanchard E.J., Cameron J.: Gender differences in the renal nitric oxide (NO) system: dissociation between expression of endothelial NO synthase and renal hemodynamic response to NO synthase inhibition. *Am. J. Hypertens.*, 1998; 11: 97–104
- [61] Reckelhoff J.F., Zhang H., Granger J.P.: Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 1998; 31: 435–439
- [62] Reckelhoff J.F., Zhang H., Srivastava K.: Gender differences in development of hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension*, 2000; 35: 480–483
- [63] Reckelhoff J.F., Zhang H., Srivastava K., Granger J.P.: Gender differences in hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of androgens and androgen receptor. *Hypertension*, 1999; 34: 920–923
- [64] Rugale C., Cordaillat M., Mimran A., Jover B.: Prevention and reversal by enalapril of target organ damage in angiotensin II hypertension. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2005; 6: 154–160
- [65] Sandberg K.: Mechanisms underlying sex differences in progressive renal disease. *Gend. Med.*, 2008; 5: 10–23
- [66] Schiffer M., Bitzer M., Roberts I.S., Kopp J.B., ten Dijke P., Mundel P., Böttinger E.P.: Apoptosis in podocytes induced by TGF- β and Smad7. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 807–816
- [67] Schmidt R.J., Baylis C.: Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease. *Kidney Int.*, 2000; 58: 1261–1266
- [68] Schmidt R.J., Yokota S., Tracy T.S., Sorkin M.I., Baylis C.: Nitric oxide production is low in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Am. J. Physiol.*, 1999; 276: F794–F797
- [69] Silbiger S.: The effects of hormone replacement therapy on renal function. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, 2009; 5: 6–7
- [70] Silbiger S., Neugarten J.: Gender and human chronic renal disease. *Gend. Med.*, 2008; 5, (Suppl.A): S3–S10
- [71] Silbiger S.R., Neugarten J.: The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1995; 25: 515–533
- [72] Stern R., Fishman J., Brusman H., Kunkel H.G.: Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. *Arthritis Rheum.*, 1977; 20: 18–22
- [73] Stewart J.H.: End-stage renal failure appears earlier in men than in women with polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1994; 24: 181–183
- [74] Stringer K.D., Komers R., Osman S.A., Oyama T.T., Lindsley J.N., Anderson S.: Gender hormones and the progression of experimental polycystic kidney disease. *Kidney Int.*, 2005; 68: 1729–1739
- [75] Tauchi H., Tsuboi K., Okutomi J.: Age changes in the human kidney of the different races. *Gerontologia*, 1971; 17: 87–97
- [76] Xu Q., Wells C.C., Garman J.H., Asico L., Escano C.S., Maric C.: Imbalance in sex hormone levels exacerbates diabetic renal disease. *Hypertension*, 2008; 51: 1218–1224
- [77] Yacoub Wasef S.Z.: Gender differences in systemic lupus erythematosus. *Gend. Med.*, 2004; 1: 12–17
- [78] Zandman-Goddard G., Peeva E., Shoenfeld Y.: Gender and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2007; 6: 366–372
- [79] Zhang Y., Howard B.V., Cowan L.D., Yeh J., Schaefer C.F., Wild R.A., Wang W., Lee E.T.: The effect of estrogen use on levels of glucose and insulin and the risk of type 2 diabetes in American Indian postmenopausal women: the strong heart study. *Diabetes Care*, 2002; 25: 500–504

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.