



# **Geschlechterunterschiede bei Nierenkrankheiten: *Acute kidney injury (AKI)***

Prof. Dr. med. Kai M. Schmidt-Ott

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Medizinische Hochschule Hannover

07.12.2024, 11:20-12:40 Uhr  
Berliner Dialyseseminar

# Interessenkonflikte

Vortragshonorare: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Bayer, GSK Vifor, Alexion, Novartis

Advisory Boards: Bayer, Stadapharm, Boehringer Ingelheim

Forschungsförderung: DFG, Stiftung Urologische Forschung, ERA PerMed, FAST BioMedical, Quark Pharmaceuticals

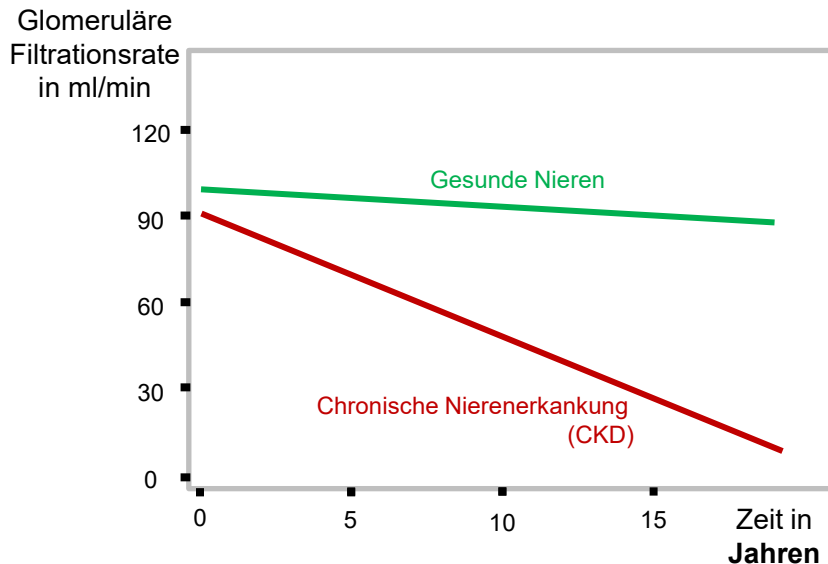
Beratervertrag: BioPorto Diagnostics

Lizenzentnahmen „neutrophil gelatinase- associated lipocalin assay“ via Columbia University

Editorial Boards: Kidney International, Kidney International Reports

# Typische Nierenfunktionsverläufe bei chronischen und akuten Nierenkrankheiten

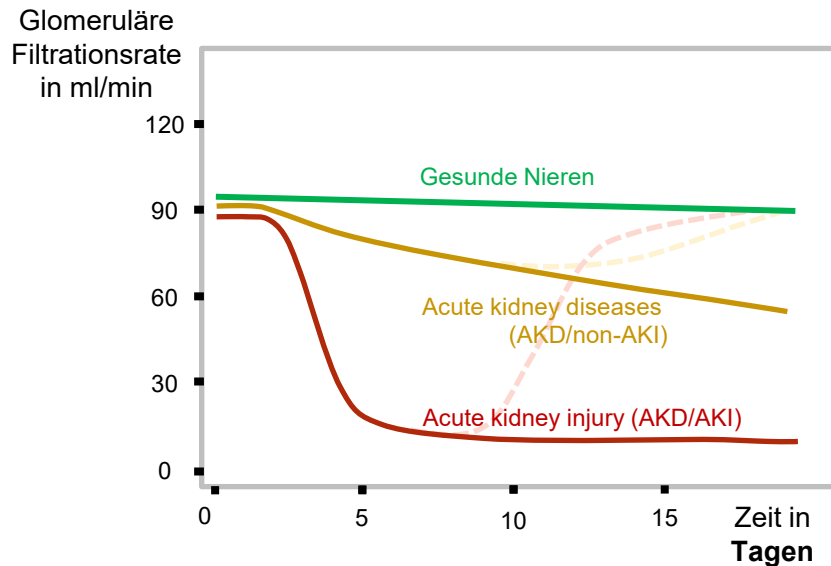
## Chronische Nierenerkrankungen (CKD)



### Ursachen für CKD:

- Diabetes
- Bluthochdruck
- Genetische Nierenerkrankungen
- „Glomerulonephritis“ (Autoimmunerkrankungen)
- vieles andere

## Akute Nierenerkrankungen (AKD/AKI)

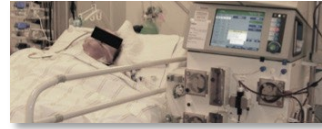


### Ursachen für AKD/AKI:

- Kritische Krankheiten (Sepsis, Operationen, Blutungen etc.)
- Akute Glomerulonephritis
- Arzneimitteltoxizität
- vieles andere

© K. Schmidt-Ott 2024

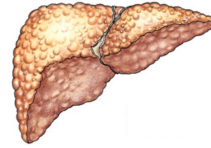
# Acute Kidney Injury (AKI) | Ein multidisziplinäres Krankheitsbild



Ischämie  
Hypoxie  
Sepsis



Perioperative  
Situation



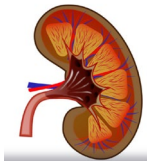
Lebererkrankungen



Herzinsuffizienz

Ursachen von  
AKI

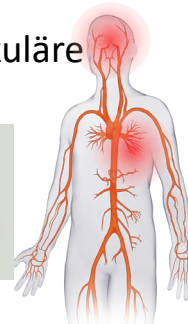
Primäre  
Nierenerkrankungen



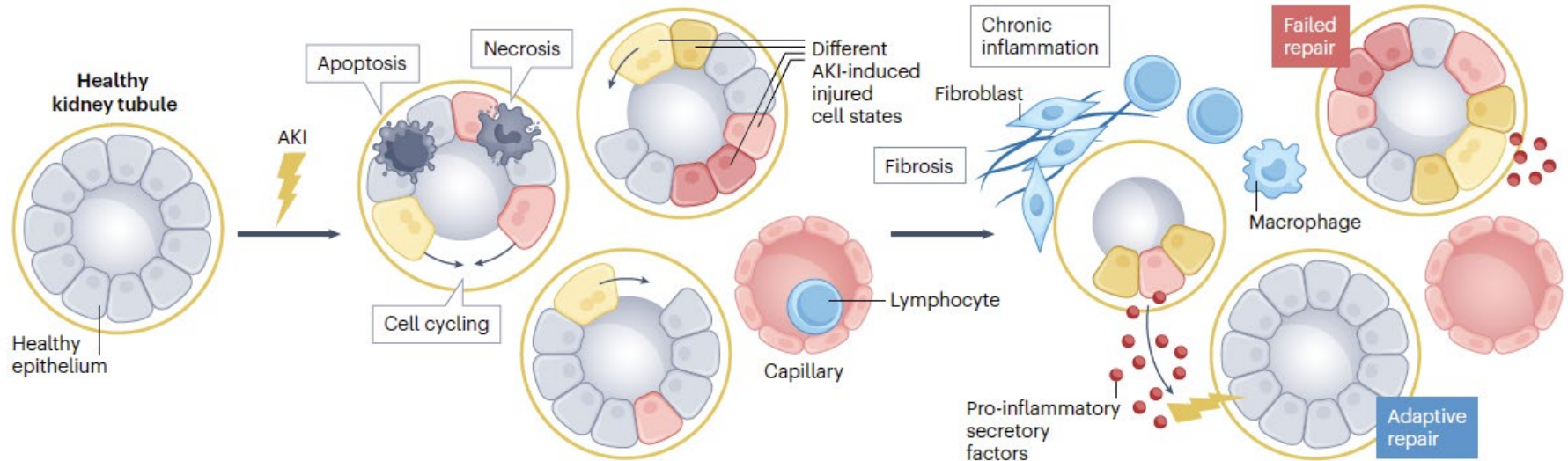
Nephrotoxine



Kardiovaskuläre  
Ereignisse



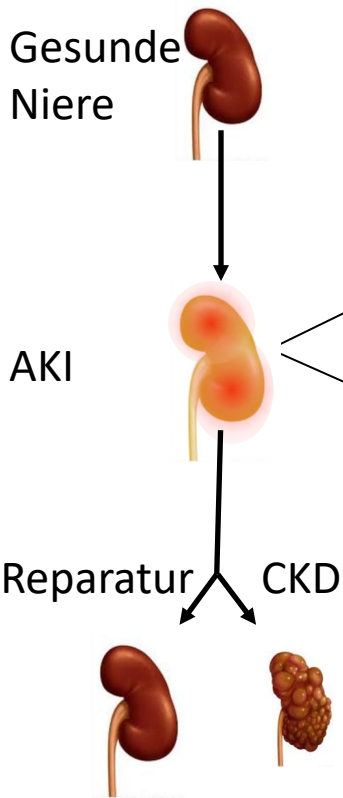
# Schädigung und Reparatur des Nierentubulus bei AKI



Der proximale Tubulus ist in der Regel der Ort der stärksten Schädigung

Hinze C, Lovric S, Halloran PF, Barasch J, Schmidt-Ott KM. Epithelial cell states associated with kidney and allograft injury. *Nat Rev Nephrol* (2024), 20:447-459.

# Akute Nierenschädigung / *Acute Kidney Injury (AKI)*: Definition und Diagnose



AKI ist definiert durch:

- Kreatinin-Anstieg  $\geq 0,3$  mg/dl in 48 Stunden
- Kreatinin  $\geq 1,5$ x Basis-Kreatinin innerhalb 7 Tagen
- Urinausfuhr  $< 0,5$  ml/kg/h für 6 Stunden

Stadium	Kreatininanstieg	Urin-Ausfuhr
1	$\geq 0,3$ mg/dl oder $\geq 1,5$ -fach	$< 0,5$ ml/kg/h für 6-12 h
2	2,0-2,9-fach	$< 0,5$ ml/kg/h für $\geq 12$
3	$\geq 3,0$ -fach oder auf $\geq 4,0$ mg/dl oder Nierensatztherapie	$< 0,3$ ml/kg/h für $\geq 24$ h oder Anurie $\geq 12$ h



Etwa 20% aller Patientinnen und Patienten im Krankenhaus erleiden im Laufe des stationären Aufenthaltes ein AKI

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (Kidney Int. 2012)

# Männer sind unter Krankenhauspatienten mit AKI überrepräsentiert

Analyse an 103.161 konsekutiven Patienten der Charité mit mindestens zwei Kreatininmessungen und mindestens zwei Tagen Krankenhausaufenthalt.

AKI-Episoden wurden auf der Basis von in der klinischen Routine bestimmten Serumkreatinin-Messungen unter Verwendung der „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO)-AKI-Kriterien für einen Zeitraum von 3,5 Jahren (2014–2017) bei 103 161 Patienten mit mindestens zwei Kreatininmessungen und mindestens zwei Tagen Krankenhausaufenthalt erfasst.

Khadzhynov D, Schmidt D, Hardt J, Rauch G, Gocke P, Eckardt KU, Schmidt-Ott KM: The incidence of acute kidney injury and associated hospital mortality—a retrospective cohort study of over 100 000 patients at Berlin’s Charité hospital. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 397– 404. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0397

**TABELLE 2**

**Patientenbezogene Analyse: Demografie und Komorbiditäten in Abhängigkeit vom KDIGO-Stadium der akuten Nierenschädigung**

Basischarakteristika	kein AKI (n = 70 923; 68,7 %)	AKI		
		Stadium 1 (n = 19 009; 18,4 %)	Stadium 2 (n = 7 499; 7,3 %)	Stadium 3 (n = 5 730; 5,6 %)
Alter (Jahre), Mittelwert [95%-KI]	57,3 [57,1; 57,4]	64,9 [64,6; 65,1]	64,8 [64,4; 65,1]	63,0 [62,6; 63,4]
<b>Männer, % [95%-KI]</b>	<b>50,6 [50,2; 50,9]</b>	<b>56,0 [55,3; 56,7]</b>	<b>53,3 [52,1; 54,4]</b>	<b>57,0 [55,7; 58,3]</b>
<b>Begleiterkrankungen, % [95%-KI]</b>				
– Diabetes mellitus Typ 1 und 2	14,1 [13,8; 14,3]	26,4 [25,8; 27,1]	29,8 [28,8; 30,9]	32,0 [30,8; 33,2]
– Diabetes mellitus Typ 2	12,6 [12,4; 12,9]	21,8 [21,2; 22,4]	21,8 [20,9; 22,8]	21,8 [20,7; 22,9]
– Herzinsuffizienz	7,8 [7,6; 8,0]	18,3 [17,7; 18,8]	21,1 [20,2; 22,0]	21,9 [20,9; 23,0]
– koronare Herzerkrankung	14,7 [14,5; 15,0]	25,9 [25,3; 26,5]	23,2 [22,3; 24,2]	20,8 [19,7; 21,8]
– Hypertonie	41,8 [41,4; 42,1]	57,8 [57,1; 58,5]	55,5 [54,4; 56,6]	54,7 [53,4; 56,0]
– Malignom	23,0 [22,7; 23,3]	36,7 [36,0; 37,4]	46,3 [45,2; 47,4]	48,9 [47,6; 50,2]
Baseline-eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) Mittelwert [95%-KI]	88,4 [88,2; 88,5]	79,2 [78,8; 79,5]	82,9 [82,2; 83,5]	80,9 [80,1; 81,7]
Patienten mit > 1 AKI-Episode, % [95%-KI]	–	4,0 [3,8; 4,1]	30,9 [29,9; 32,0]	41,5 [40,2; 42,8]

AKI, akute Nierenschädigung; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

# Männliches Geschlecht ist eine Risikofaktor für AKI im Krankenhaus

Metaanalyse von 28 Studien (6,7 Mio Pat., Zeitraum 1978-2018), bei denen geschlechts-stratifiziert Risikofaktoren für krankenhauses-assoziiertes AKI identifiziert wurden.

Neugarten and Golestaneh, BMC Nephrology (2018) 19:314

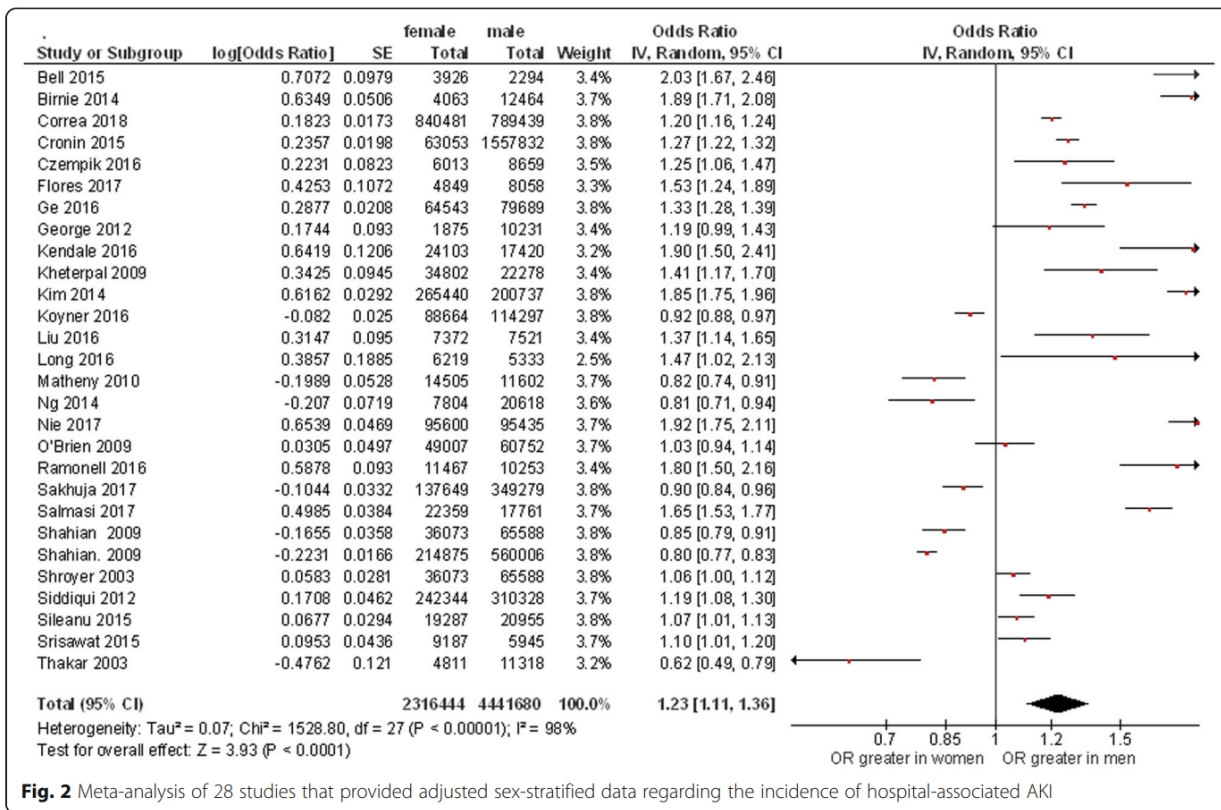
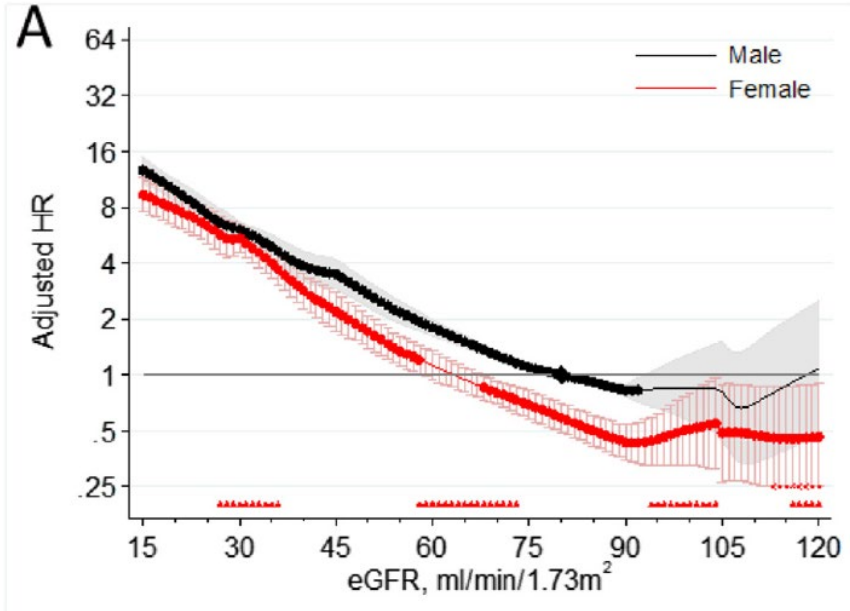


Fig. 2 Meta-analysis of 28 studies that provided adjusted sex-stratified data regarding the incidence of hospital-associated AKI

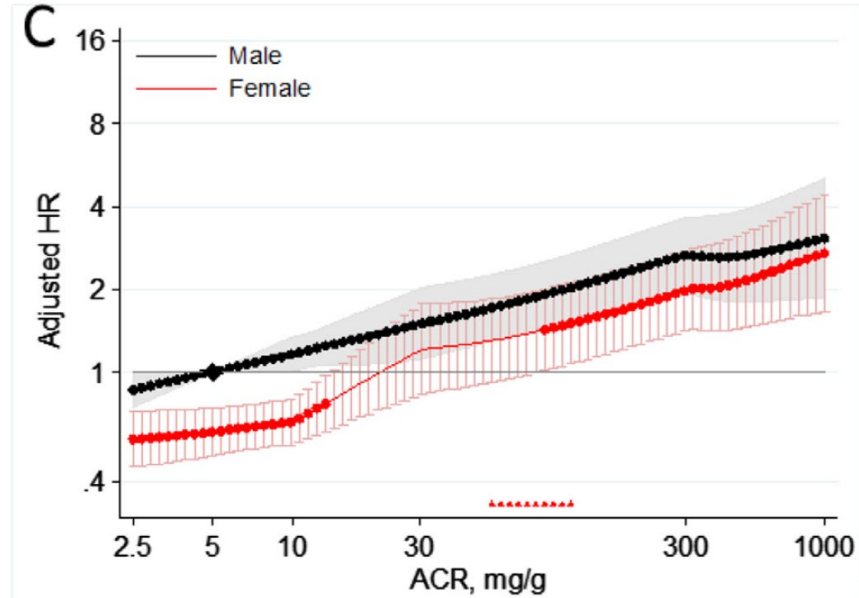


# 9 Risiko für AKI in Abhängigkeit von eGFR und UACR bei Männern und Frauen Höheres Risiko bei Männern

Risiko für AKI bei Männern (schwarz) und Frauen (rot) in Abhängigkeit von der Basis-eGFR



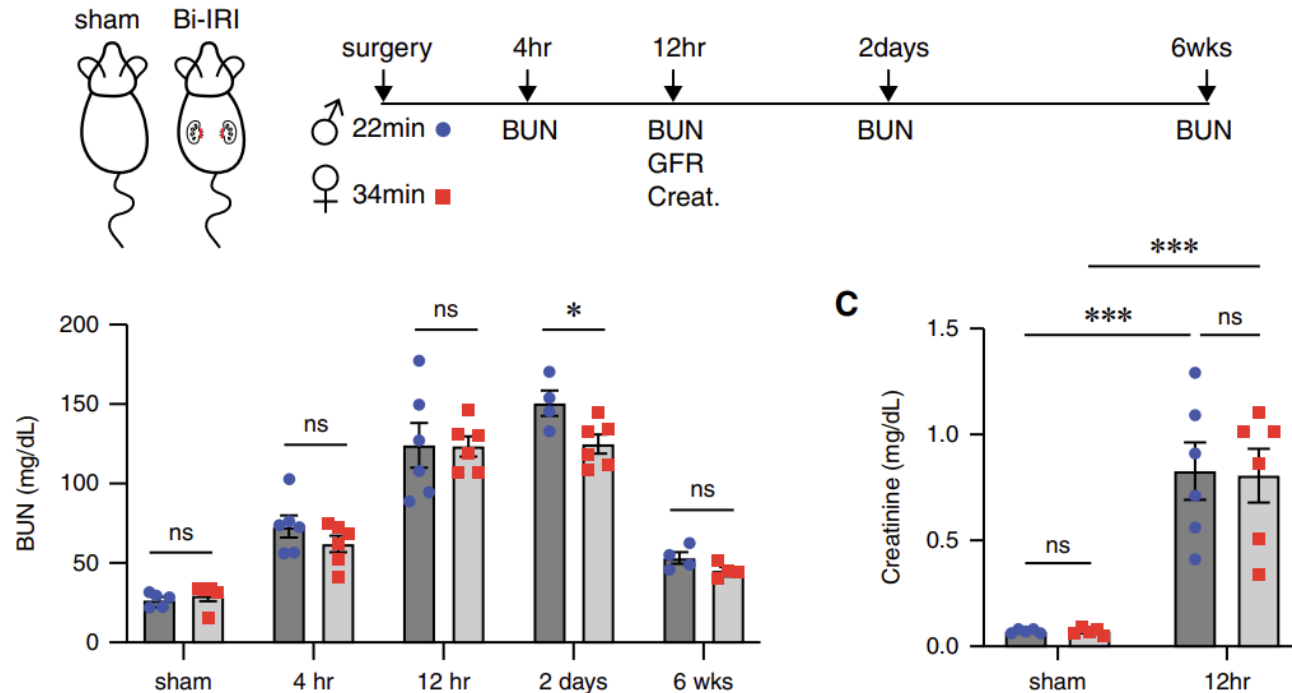
Risiko für AKI bei Männern (schwarz) und Frauen (rot) in Abhängigkeit von der ACR



Setting & Population: 8 general-population cohorts (1,285,049 participants) and 5 chronic kidney disease (CKD) cohorts (79,519 participants).

Grams et al., Am J Kidney Dis.(2015) 66:591-601.

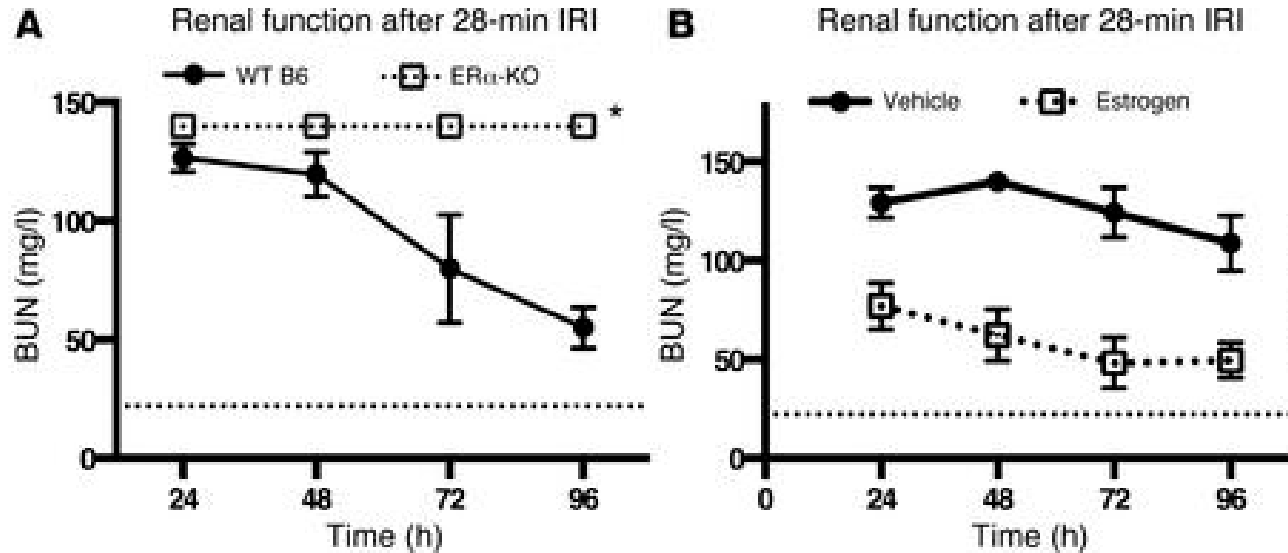
# Weibliche Mäuse sind deutlich weniger anfällig für Ischämie-Reperfusionsschädigung der Niere



Dixon et al., JASN 33: 279-289, 2022.

# Die Ischämietoleranz bei weiblichen Mäusen ist von Östrogen abhängig, der Einfluss von Testosteron ist unklar (diskrepante Studien)

Unilateral ischemia reperfusion injury (IRI) and contralateral nephrectomy in female mice

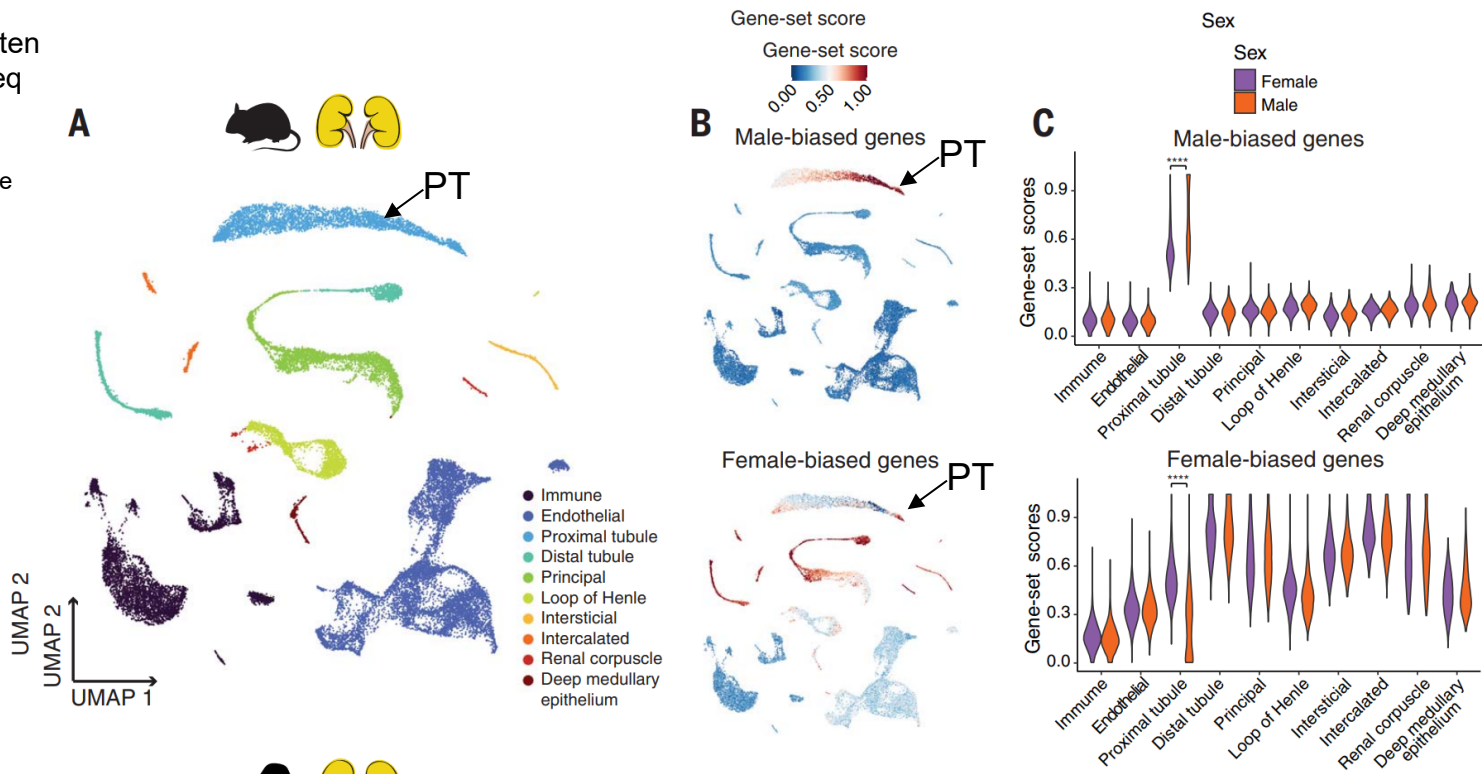


J Clin Invest. 2016;126(5):1968–1977.

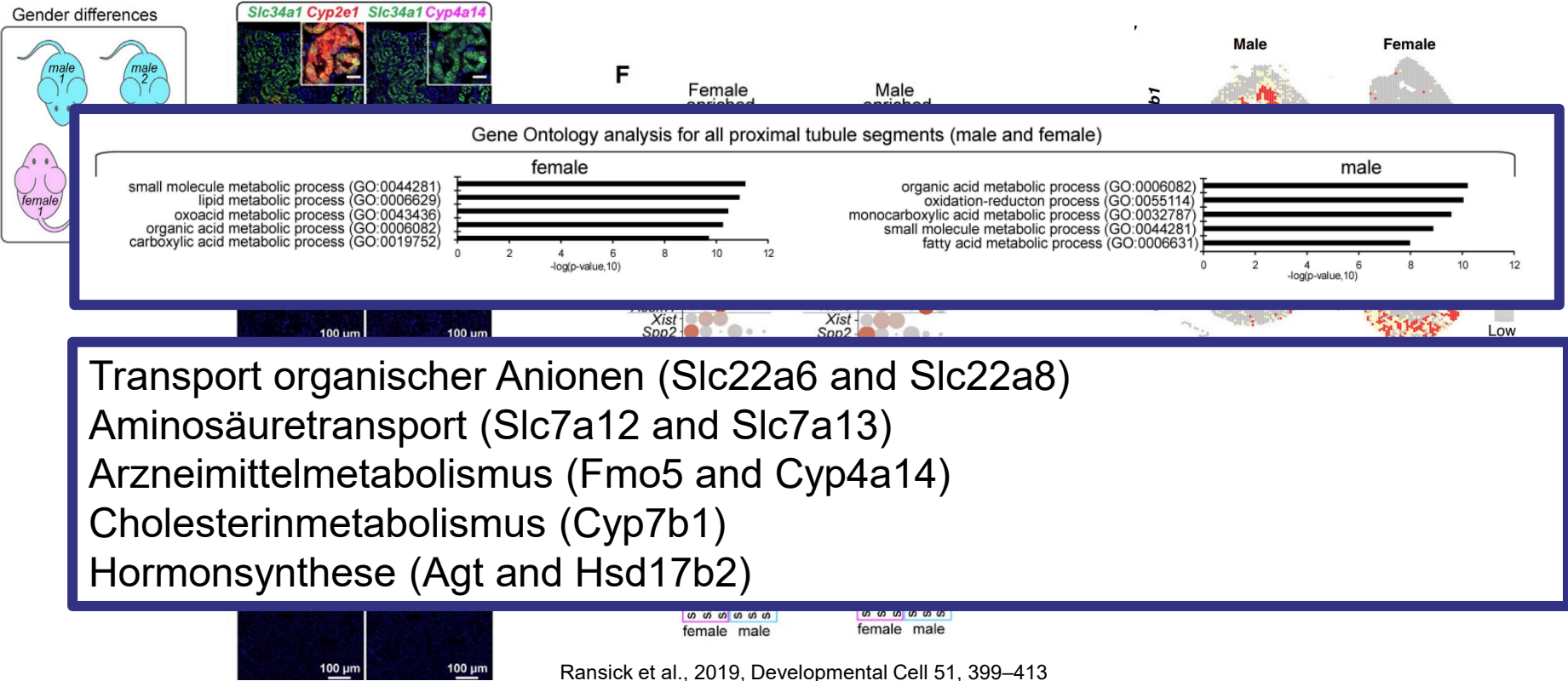
# Die Genexpression im gesunden proximalen Tubulus ist geschlechtsabhängig

Genexpression in der adulten Mausniere nach scRNA-seq

Rodríguez-Montes et al., Science 382, eadf1046 (2023)



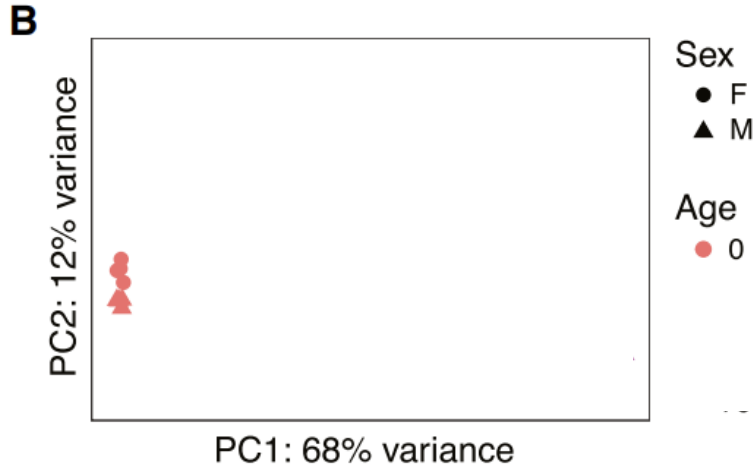
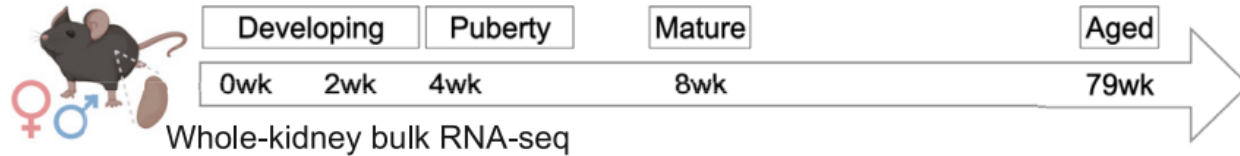
# Identifikation von männlichen und weiblichen Signaturen in proximalen Tubuli



- Transport organischer Anionen (Slc22a6 and Slc22a8)
- Aminosäuretransport (Slc7a12 and Slc7a13)
- Arzneimittelmetabolismus (Fmo5 and Cyp4a14)
- Cholesterinmetabolismus (Cyp7b1)
- Hormonsynthese (Agt and Hsd17b2)

Ransick et al., 2019, Developmental Cell 51, 399–413

# Genexpression in der Niere wird erst zum Zeitpunkt der Pubertät sexuell dimorph



Developmental Cell (2023) 58:2338–2358

# Genexpression in der Niere wird von Testosteron und Östrogen unterschiedlich beeinflusst

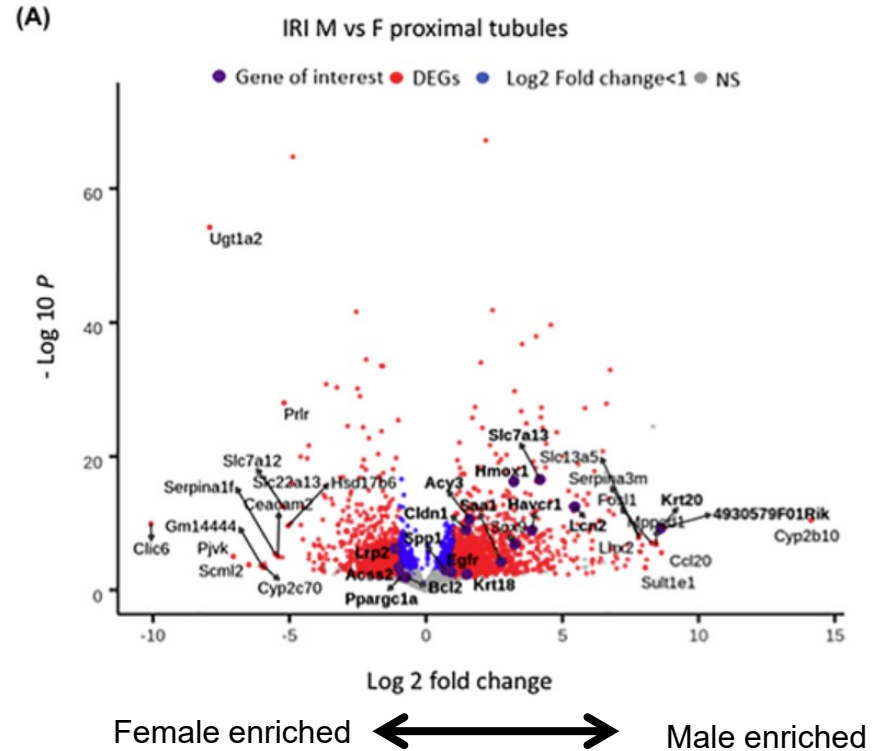


- Testosteron-Androgen-Rezeptor-Signale vermitteln die wesentlichen Geschlechtsunterschiede in der Genexpression der Niere
- Östrogen-Östrogen-Rezeptor-Signale haben wenig Einfluss auf die geschlechtsspezifische Genexpression

Developmental Cell (2023) 58:2338–2358

# Differenzielle Antworten des proximalen Tubulus auf ischämische Schädigung zwischen männlichen und weiblichen Mäusen

We conducted gene profiling in male and female mice with or without kidney ischemia–reperfusion injury (IRI). Mice underwent bilateral renal pedicle clamping (30 min), and tissues were collected 24 h after reperfusion. RNA-sequencing (RNA-Seq) was performed on proximal tubules (PTs) and kidney endothelial cells.



*Clin Sci (Lond)* (2020) 134 (14): 1887–1909.



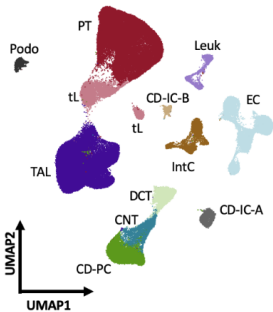
# Induktion weiblich-spezifischer Genexpression bei AKI-Patienten

Single-cell transcriptomics reveals common epithelial response patterns in human acute kidney injury

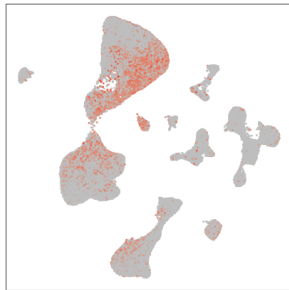
Overview PT tL TAL DCT CNT CD-PC CD-IC EC IntC Leuk About

## Overview major cell types

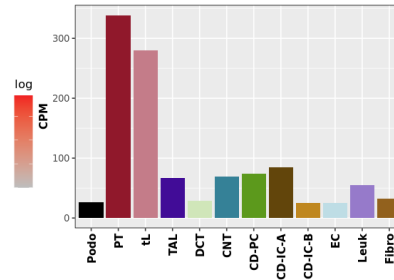
Further information on plots can be found in the 'About' panel.



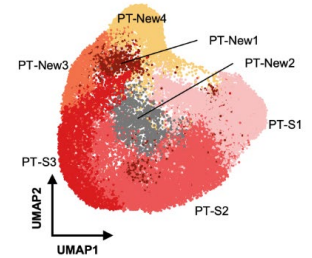
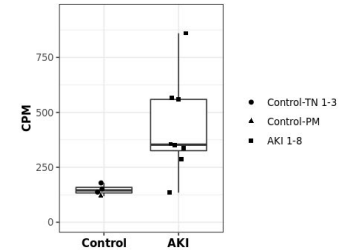
Feature plot of female-specific gene in major cell types



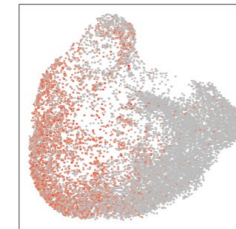
Expression of female-specific gene in major cell types



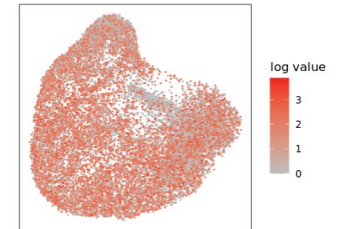
Expression of female-specific gene in PT (control vs. AKI)



Feature plot of female-specific gene in PT (Control cells only)



Feature plot of female-specific gene in PT (AKI cells only)



Hinze, ..., Schmidt-Ott, Genome Medicine (2022) 4:103

# Schlussfolgerungen und offene Fragen

- Die Anfälligkeit für AKI ist geschlechtsabhängig unterschiedlich
  - Männer sind stärker von AKI betroffen als Frauen
  - Diese Unterschiede werden in Tiermodellen der ischämischen Nierenschädigung rekapituliert
  - Östrogene schützen vor AKI im Tiermodell, die Testosteronwirkung ist unklar
  - Die Genexpression im proximalen Tubulus ist sexuell dimorph
  - Testosteronwirkung scheint den Hauptanteil der dimorphen Genexpression zu bedingen, Östrogen hat kaum Effekte auf die renale Genexpression
- Die schützende Wirkung von Östrogen liegt daher eher nicht in der Ausgangs-genexpression der Niere, sondern in der Antwort auf Schädigung
- ABER: über geschlechtsspezifische Genexpression nach AKI ist bisher wenig bekannt
- Geschlechtsspezifische Forschung kann nephroprotektive Mechanismen aufdecken und geschlechtsspezifische Therapien hervorbringen



# DANKE

**[schmidt-ott.kai@mh-hannover.de](mailto:schmidt-ott.kai@mh-hannover.de)**  
<https://www.mh-hannover.de/nephrologie.html>

