

Intrauterinní růstová retardace je spojena se zvýšeným rizikem progresivního onemocnění ledvin

Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJJ, et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1733–1741.

V komentované studii vyšetřili holandští autoři v letech 2002–2003 všechny žijící devatenáctileté osoby, které byly vedeny v kohortě POPS (Project on Prematures and Small for Gestational Age Infants). Tato kohorta byla vytvořena v roce 1983 a zahrnovala 94 % živě narozených dětí (celkem 1 332) v Holandsku, kteří se narodili před 32. týdnem gravidity a/nebo s porodní vahou nižší než 1 500 g. Komentované studie se zúčastnilo jen 422 z 676 pozvaných osob (46,7 % mužů). U sledovaných osob byly vyšetřeny ionty (Na, K), urea a kreatinin v séru a albumin a kreatinin ve vzorcích ranní moči. Glomerulární filtrace byla kalkulována dle Cockcrofta a Gaulta a dle zjednodušené rovnice MDRD. Albuminurie byla vyjádřena jako poměr albumin/kreatinin. Průměrné trvání gravidity v době porodu bylo 29,7 týdne a průměrná porodní váha byla 1 317 g.

Průměrná koncentrace kreatininu v séru byla 81 $\mu\text{mol/l}$ a všichni vyšetření měli kreatinin v normě (51–115 $\mu\text{mol/l}$). Sérová koncentrace kreatininu ale negativně korelovala s porodní vahou (u mužů i u žen). Průměrná glomerulární filtrace kalkulovaná dle Cockcrofta a Gaulta byla 107 ml/min (rozmezí 76,7–210,7 ml/min, významně vyšší u mužů než u žen). Glomerulární filtrace kalkulovaná dle Cockcrofta a Gaulta i dle zjednodušené rovnice MDRD korelovala pozitivně s porodní vahou, tj. pacienti s nízkou porodní vahou měli nižší kalkulovanou glomerulární filtraci. Vzestup porodní váhy o 100 g byl spojen se vzestupem kalkulované glomerulární filtrace o 1,12 ml/min.

Mikroalbuminurii (poměr albumin/kreatinin > 2,2 mg/mmol) mělo 2,7 % pacientů. Prevalence mikroalbuminurie byla 2,4krát vyšší u osob s porodní vahou nízkou vzhledem ke gestačnímu věku ve srovnání s osobami s porodní vahou přiměřenou gestačnímu věku. Autoři ale v této studii neprokázali souvislost albuminurie s gestačním věkem.

Mladí dospělí předčasně narození před 32. týdnem gravidity tedy měli při nižší porodní váze (nezávisle na své současné hmotnosti) nižší glomerulární filtraci a vyšší albuminurii a vyšší sérovou koncentraci kreatininu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Studie holandských autorů naznačuje, že u předčasně narozených dětí může být ve vztahu k jejich porodní váze (přiměřené ke gestačnímu věku) zvýšené riziko mikroalbuminurie a snížená glomerulární filtrace. Předpoklad, že tito pacienti mohou být v dalším průběhu života obroženi zvýšeným rizikem vývoje progresivního onemocnění ledvin s vývojem terminálního selhání ledvin bude nutno ale ještě ověřit dalším dlouhodobým sledováním této kohorty.

Děti s nitroděložní růstovou retardací mají při narození menší velikost ledvin a snížený počet nefronů (Hoy et al., 2003). U potkanů, jejichž matky dostávaly v graviditě nízkoproteinovou dietu, je počet glomerulů snížen téměř o 30 % a již ve druhém týdnu po narození se vyvíjí hypertenze. Důsledkem sníženého počtu nefronů může být hyperfiltrace v reziduálních nefronech s rozvojem glomerulární hypertenze a glomerulosklerózy. Dle některých studií může být u lidí nízká porodní váha spojena se zvýšeným rizikem vývoje terminálního selhání ledvin v průběhu dalšího života (Lackland et al., 2000). Vzhledem k tomu, že nefrogenese je ukončena až v 36. týdnu gravidity, může být předčasné ukončení těhotenství (spolu s nitroděložní růstovou retardací) dalším faktorem, který může přispívat ke zvýšenému riziku onemocnění ledvin v dospělosti.

Vztah mezi nízkou porodní vahou a rizikem vývoje terminálního selhání ledvin byl pozorován kromě experimentálních studií i v několika studiích u lidí. V provincii Saskatchewan v Kanadě měly ženy s terminálním selháním ledvin třikrát větší pravděpodobnost nízké porodní váhy než ženy bez terminálního selhání ledvin (Dyck et al., 2003). Zvýšené riziko časného vývoje chronického selhání ledvin u pacientů s nízkou porodní vahou bylo popsáno i ve studii z jihovýchodu USA (Lackland et al., 2000). U australských domorodců měly osoby s nejnižší porodní vahou nejmenší velikost ledvin (měřenou sonograficky). Osoby s nejmenší velikostí ledvin měly nejvyšší krevní tlak a častější výskyt mikroalbuminurie (Singh et al., 2004).

Vztah mezi nízkou porodní vahou a nitroděložní růstovou retardací byl tedy popsán v různých populacích. Je zřejmé, že nitroděložní růst plodu, vývoj ledvin a jejich velikost souvisí s výživou matky (pravděpodobně zejména dostatečným příjmem bílkovin) v graviditě. Podvýživa by tak v rozvojových zemích mohla být důležitým faktorem zvýšeného výskytu nemoci ledvin a chronické renální insuficience a lepší prenatální péče by mohla být v těchto zemích prevencí pozdějšího vývoje nemoci ledvin. Je pravděpodobné, že nízká porodní váha a nitroděložní růstová retardace spojená se sníženým počtem nefronů může nejen zvyšovat riziko chronického onemocnění ledvin v běžné populaci, ale také akcelarovat progresi renálního onemocnění u diabetiků a hypertoniků.

Journal of the
**American
Society of
Nephrology**



Ve vyspělých zemích by se mohl výskyt chronického onemocnění ledvin zvyšovat v souvislosti se zlepšující se gynekologicko-porodnickou péčí a častějším přežíváním nezralých a hypotrofických novorozenců. U předčasně narozených novorozenců s nízkou porodní vahou by pravděpodobně měla být jako u rizikové skupiny pravidelně kontrolována albuminurie a kalkulována glomerulární filtrace. Pro širší doporučení však budou nutné ještě další studie.

Literatura

Dyck R, Klomp H, Tan L, et al. An association of maternal age and birth weight with end-stage renal disease in Saskatchewan. Sub-analysis of registered Indians and those with diabetes. *Am J Nephrol* 2003;23:395–402.

Hoy WE, Douglas-Denton R, Hughson M, et al. A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney Int* 2003(Suppl 63):S31–S37.

Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, et al. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* 2000;160: 1472–1476.

Singh GR, Hoy WE. Kidney volume, blood pressure, and albuminuria: findings in an Australian aboriginal community. *Am J Kidney Dis* 2004;43:254–259.

rodině vázáno na dlouhé raménko 11. chromosomu (11q) (Winn et al., 1999). Poté, co se podařilo zúžit inkriminovanou oblast na 2,1 cM, provedli autoři přímým sekvenováním systematickou analýzu všech známých, nových a předpovězených genů v této oblasti. Po vyšetření 42 jiných kandidátních genů byl nakonec jako pravděpodobný kandidát vytipován gen pro iontový kanál TRPC6 (transient receptor potential cation channel 6). Postupně bylo sekvenováno všech jeho 13 exonů a byla identifikována mutace ve 2. exonu, která vede k záměně prolinu za glutamin v pozici 112 tohoto proteinu. Tato varianta byla přítomna u všech 20 postižených osob a současně nebyla nalezena v žádné publikované databázi polymorfismů ani u kontrolních osob s renálním onemocněním. Autoři poté ukázali pomocí imunofluorescence a hybridizace *in situ*, že TRPC6 je přítomen v glomerulech a tubulech. Transfekce lidských embryonálních buněk mutantním TRPC6 proteinem ukázala zvýšenou aktivitu mutovaného iontového kanálu (zřejmě v důsledku jeho zvýšené inserce do buněčné membrány) spojenou se zvýšením intracelulárního kalcia, např. po stimulaci angiotensinem II.