

Nízká porodní hmotnost, prematurita a chronické onemocnění ledvin

MUDr. Patrik Konopásek; doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.; prof. MUDr. Jan Janda, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole

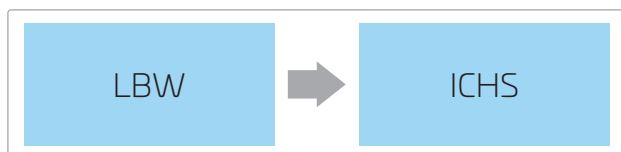
SOUHRN

Pokroky v péči o novorozence v posledních desetiletích vedly k významnému poklesu novorozenecké mortality. Zároveň se však rodí více dětí se zkrácenou dobou gestace a nízkou porodní hmotností. Prematurita je ale spojena s časnými komplikacemi po porodu (nekrotizující enterokolitida, retinopatie nedonošených a další). Již před několika desítkami let byla popsána asociace mezi nízkou porodní hmotností a vznikem metabolického syndromu, hypertenze, chronického onemocnění ledvin, osteoporózou a kardiovaskulárními komplikacemi v pozdějším věku. Tato onemocnění se objevují u dospělých s nízkou porodní hmotností významně častěji než u jedinců s normální porodní hmotností. Některé práce se věnují studiu toho, jaký vliv má prematurita na kardiovaskulární systém již v dětském věku. Cílem tohoto sdělení je seznámit čtenáře s pozdními riziky nízké porodní hmotnosti, a především upozornit na nutnost časného sledování pacientů s rizikovou perinatální anamnézou.

KLÍČOVÁ SLOVA: hypertenze – chronické onemocnění ledvin – nízká porodní hmotnost

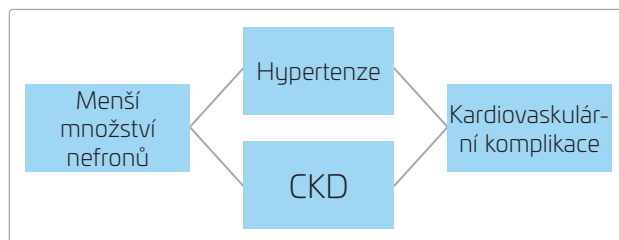
Úvod

Na konci minulého století Barker a spol. upozornili na možnou souvislost mezi nízkou porodní hmotností (low birth weight, LBW) vzniklou v důsledku působení vnějších vlivů a zvýšeným rizikem vzniku ischemické choroby srdeční v dospělosti (**obr. 1**). Tímto dali základ teorii časného původu zdraví a nemoci, dle které mohou mít četná onemocnění v dospělosti původ v období časného dětství a intrauterinního vývoje (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD).^{1,2} Ve stejné době Brenner a spol. vyslovili hypotézu, podle níž je snížené množství nefronů u novorozenců rizikovým faktorem pro pozdější manifestaci hypertenze (HT) (pro nedostatečnou exkreci sodíku při snížené filtrační ploše) a rozvoj chronického onemocnění ledvin (CKD), jehož etiologii vysvětlili kompenzatorní hyperfiltrací nižšího počtu nefronů s jejich



OBR. 1 Teorie Barkera a spol.

ICHS – ischemická choroba srdeční; LBW (low birth weight) – nízká porodní hmotnost.

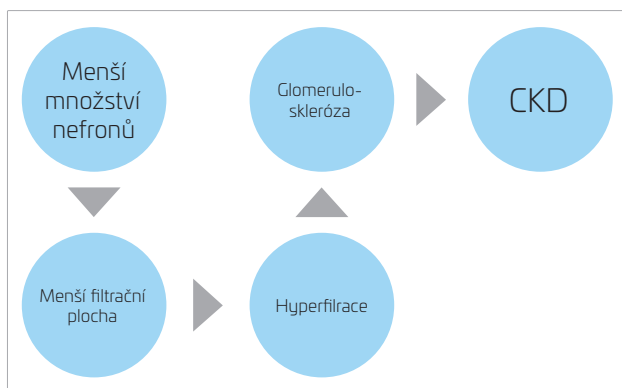


OBR. 2 Teorie Brennera a spol.

CKD – chronické onemocnění ledvin.

postupným poškozením a následným poklesem funkce ledvin (**obr. 2 a 3**).^{3,4} Právě u pacientů s LBW se později prokázala nepřímá úměra mezi porodní hmotností a celkovým množstvím nefronů (**obr. 4**).^{5,6}

Následovala celá řada studií zabývajících se touto problematikou a dnes již lze považovat LBW a prematuritu za významné rizikové faktory rozvoje HT, CKD, diabetu 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění.^{7–10} Tento přehledový článek přináší shrnutí současného poznání o dlouhodobých komplikacích prematurity se zaměřením na onemocnění ledvin. Cílem našeho sdělení je také vysvětlit patofyziologie rozvoje CKD a hypertenze na základě současných vědeckých poznatků.



OBR. 3 Mechanismus rozvoje CKD v důsledku nízkého počtu nefronů.

CKD – chronické onemocnění ledvin.

Nízká porodní hmotnost, prematurita a celkový počet nefronů

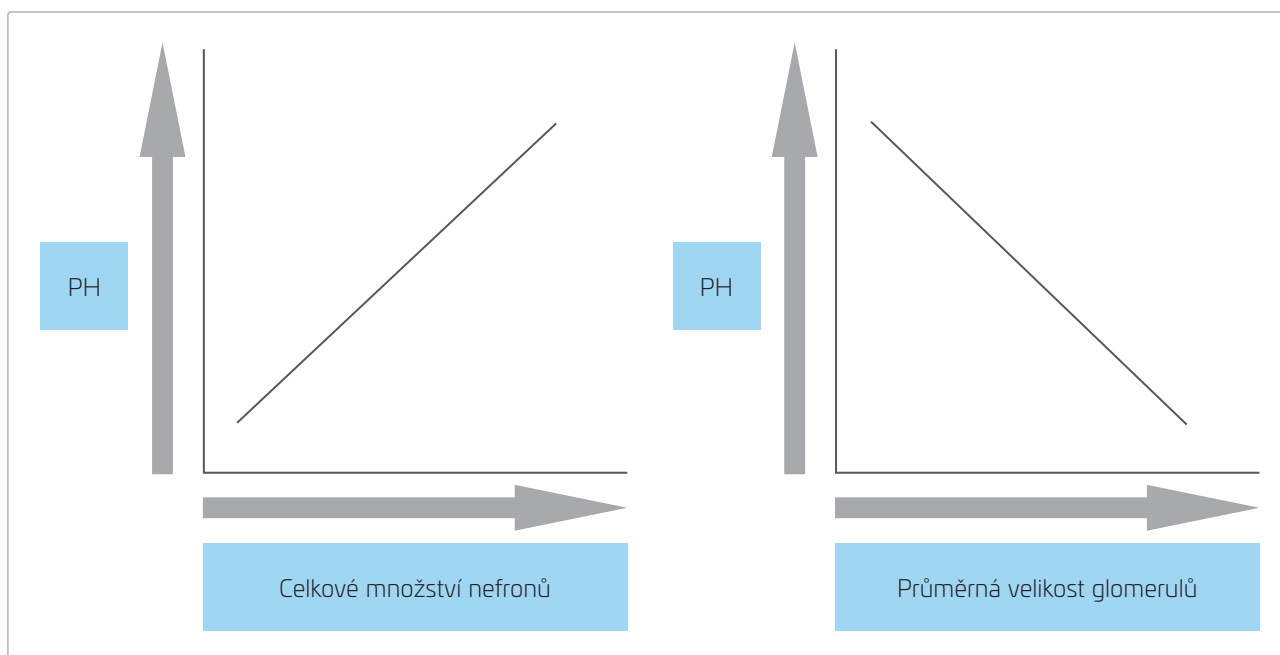
Celkový počet nefronů každého jedince je značně variabilní a pohybuje se od 210 000 do 2 700 000.^{9,11,12} To je nejspíše dáno kombinací vrozeného množství nefronů a následnou postnatální ztrátou v průběhu života.^{7,11} Až 60 % nefronů vzniká intrauterinně ve třetím trimestru, přičemž vývoj ledvin je ukončen ve 36. týdnu těhotenství. Nefrogenese je tedy ukončena již prenatálně,^{9,13,14} u předčasně narozených dětí může pokračovat až 40 dní po porodu.¹⁵ Postnatální tvorba nefronů je ale u těchto dětí nedokonalá se vznikem abnormálních glomerulů a může být dále alterována akutním poškozením ledvin (acute kidney injury, AKI) v novorozeneckém věku.^{15,16} Několik studií pak prokázalo u dětí s LBW přímou úměru mezi celkovým počtem nefronů

a porodní hmotností a nepřímou úměru mezi porodní hmotností a průměrnou velikostí glomerulů (obr. 4).^{5,6}

Nyní tedy víme, že u novorozenců předčasně narozených, s LBW i hypotrofií (small for gestational age, SGA) je množství nefronů nižší ve srovnání s normotrofickými novorozenci narozenými v termínu.⁷ Je však třeba zdůraznit, že existují i další faktory, které mohou vést k redukci počtu nefronů (např. genetické faktory, zdraví matky a nutrice).¹⁷

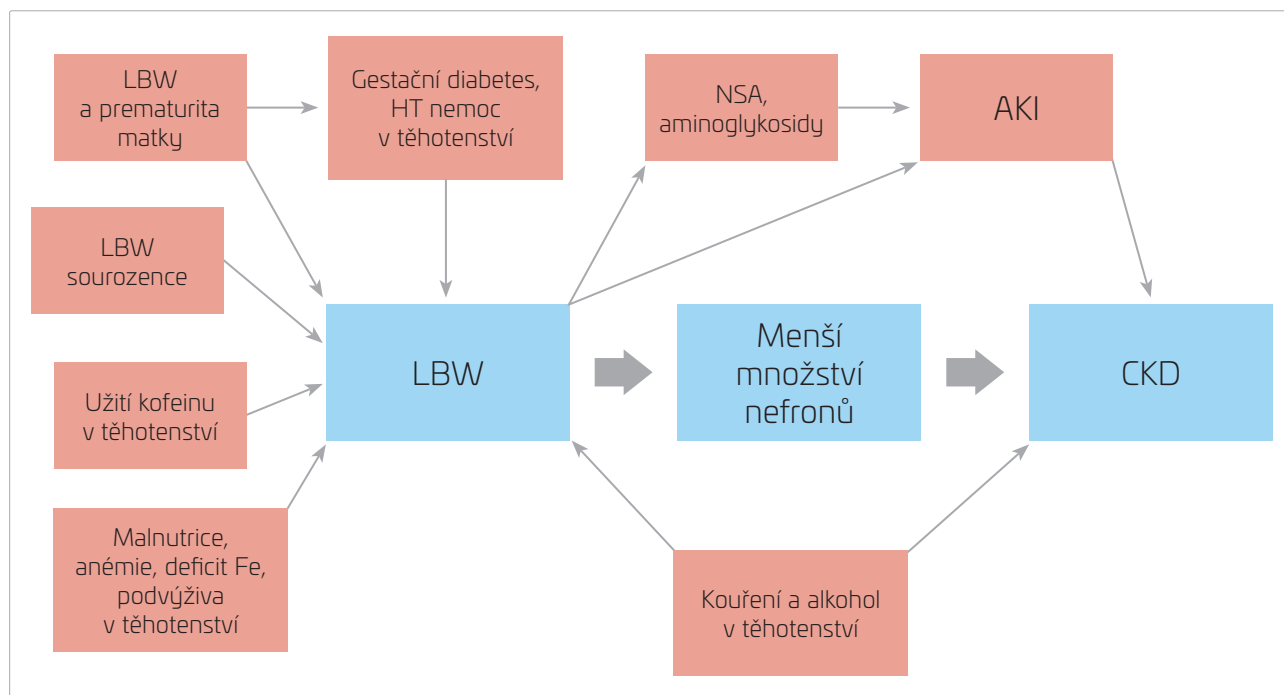
Nízká porodní hmotnost, prematurita a perinatální vlivy

Děti narozené s LBW jsou častěji vystaveny po porodu hypoxii, hyperoxii, AKI, nedostatečné intrauterinní/extrauterinní výživě, případně účinkům nefrotoxických léků či medikaci asociované se vznikem nefrokalcinózy.^{18,19} Nízká porodní hmotnost, prematurita, nízký počet nefronů, závažný klinický stav a nefrotoxická léčba (např. aminoglykosidy, nesteroidní antiflogistika) jsou důležitými rizikovými faktory pro rozvoj AKI.^{8,9,20–23} U 12–40 % dětí předčasně narozených se manifestuje AKI a riziko stoupá s mírou prematurity.^{24,25} Tito pacienti mají vysokou mortalitu a zvýšené riziko pozdního rozvoje CKD.^{26–29} Přesný mechanismus rozvoje CKD u pacientů po prodělaném AKI není zcela jasný. Nejspíše vzniká trvalé poškození části nefronů s následnou redukcí funkční renální masy. Další diskutovanou variantou je rozvoj AKI u již rizikových pacientů s nízkým počtem nefronů, kteří byli predisponováni k rozvoji CKD.⁹ Velká část pacientů, kteří prodělali AKI v novorozeneckém věku, nemá detailní informace o prenatální a perinatální anamnéze ve své lékařské dokumentaci, a nejsou proto dále sledováni stran možného rozvoje CKD.²⁵



OBR. 4 Vztah mezi PH a množstvím nefronů a velikostí glomerulů.

PH – porodní hmotnost.



OBR. 5 LBW, perinatální vlivy a zdraví matky.

AKI – akutní poškození ledvin; CKD – chronické onemocnění ledvin; Fe – železo; HT – hypertenze; LBW (low birth weight) – nízká porodní hmotnost; NSA – nesteroidní antiflogistika.

Vliv nutriční a zdraví matky na fetální programování

Adekvátní výživa v graviditě je důležitá pro nekomplikovaný průběh těhotenství a normální vývoj ledvin plodu.³⁰ Podváha těhotné ženy, malnutrice, deficit železa a anémie během gravidity představují rizikové faktory pro LBW.^{31,32} Dostatečný energetický příjem, suplementace železa, vápníku, jodu, zinku a mikronutrientů u těhotných žen redukuje riziko prematurity a LBW, má tedy i významný vliv na prevenci rozvoje CKD.^{31,33} Ve studiích se zvířecími modely vedl deficit vitamínu A u matek k redukci množství nefronů jejich dětí, naopak jeho suplementace byla spojena se zvýšením množství nefronů.³⁴

Ženy, kterým se narodilo dítě předčasně, mají vyšší pravděpodobnost dalšího porodu před termínem i přes snížení identifikovatelných rizik.⁸ Zajímavé také je, že osobní anamnéza prematurity či LBW u matek je rizikovým faktorem pro LBW a prematuritu jejich dětí, míra rizika je nepřímě úměrná matčině gestačnímu věku a jedná se o faktor nezávislý na socioekonomické situaci.^{35–38} Přesná příčina tohoto jevu není jasná, pravděpodobně se nebude jednat primárně o vliv genetický, protože podobná spojitost nebyla zjištěna mezi otci narozenými s LBW a jejich dětmi.³⁵ Prematurita matek predisponuje také k rozvoji gestačního diabetu a hypertenzní nemoci v těhotenství (včetně preeklampsie a eklampsie), které jsou dále spojeny s LBW a prematuritou.^{37–39}

Dalším rizikovým faktorem LBW je nadměrný příjem kofeinu v průběhu těhotenství, přičemž riziko je přímo úměrné dávce.^{40,41} Obdobně i užívání alkoholu a tabáku vede k dřívějšímu porodu a LBW i k abnormálnímu vývoji

ledvin. U alkoholu byl tento efekt nejvýznamnější při jeho konzumaci v prvním trimestru těhotenství. U dětí, jejichž matky kouřily v době těhotenství, bylo zjištěno zvýšené riziko rozvoje CKD a HT (obr. 5).^{42–47}

Celkový počet nefronů a riziko rozvoje chronického onemocnění ledvin a hypertenze

Brennerova hypotéza vysvětluje vyšší výskyt CKD a HT u pacientů s vrozeným sníženým počtem nefronů, např. solitární, hypo-/dysplastická ledvina, oligomeganefronie.^{7,48–51} Obdobně je i zvýšené riziko CKD a HT popsáno u dětí se získanou solitární ledvinou po ztrátě kontralaterální ledviny.⁵² V rozporu s touto teorií je však situace dárců ledvin, kteří tvoří velmi specifickou skupinu populace se získanou 50% redukcí nefronů. U těchto pacientů bylo prokázáno pouze minimálně zvýšené riziko rozvoje CKD v souvislosti s dárčovstvím. Dle současných poznatků není dárčovství ledviny považováno za rizikový faktor rozvoje hypertenze, nicméně některé studie poukazují na možné riziko u vybraných skupin dárců (hispánský a afroamerický původ, obezita, vyšší věk).^{53,54} U zvířecích modelů byla ztráta jedné ledviny v průběhu intrauterinního vývoje nebo časně po porodu spojena s pozdějším výskytem HT a postižením ledvin, které se ale neprokázalo u zvířat nefrektomovaných v dospělosti.^{55–57} Myši s redukovaným množstvím nefronů jsou navíc méně odolné vůči postnatálním inzultům, jako je unilaterální obstrukce.⁵⁸ Zdá se tedy, že pro rozvoj HT a CKD u pacientů s nižším množstvím nefronů je důležitý moment v průběhu jejich života, kdy k této redukci dojde, a její příčina.

Nízká porodní hmotnost, prematurita a chronické onemocnění ledvin

Od konce devadesátých let proběhlo velké množství studií zabývajících se vlivem prematurity, LBW a SGA na vznik CKD. Většina těchto studií byla zaměřena především na LBW.^{7–10,17,58,59}

Dle metaanalýzy 31 studií z roku 2009 mají jedinci s LBW o 70 % vyšší riziko rozvoje CKD.¹⁰ Rozsáhlá norská studie z roku 2008 zahrnující více než dva miliony účastníků prokázala o 70 % vyšší riziko rozvoje terminálního selhání ledvin (end stage renal disease, ESRD) u jedinců narozených s LBW, přitom SGA představuje dle této studie další a méně významný rizikový faktor.⁶⁰ Další studie norských vědců z roku 2016 taktéž popsala LBW i SGA jako rizikové faktory rozvoje ESRD. Ty jsou nezávislé na familiárních, genetických faktorech či na vlivech vnějšího prostředí, a navíc anamnéza SGA byla identifikována jako více riziková než LBW u jedinců ve věku 18–42 let.⁶¹ Výraznou spojitost mezi gestačním věkem a rozvojem CKD prokázala studie provedená ve Švédsku v roce 2019 u dětí a dospělých ve věku do 43 let. Dle závěrů této studie byla prematurita spojena s dvojnásobným rizikem rozvoje CKD, v případě extrémní prematurity bylo toto riziko dokonce trojnásobné. Závislost na genetických faktorech a působení vnějšího prostředí se zdály být minimální.⁶² K obdobným závěrům dospěli i finští výzkumníci v rámci studie provedené v roce 2017.⁶³

Důležitou otázkou zůstává, zdali se může LBW projevit na funkci ledvin již v dětském věku. Vyšší výskyt CKD a HT v souvislosti s LBW byl popsán v adolescentním věku a u mladých dospělých.^{64–67} Dle studie na dvojčatech je LBW spojena s poklesem glomerulární filtrace u mladých dospělých, přičemž mateřské a genetické faktory se jeví jako málo

významné.⁶⁸ Další práce prokázaly silnou asociaci mezi LBW, prematuritou a CKD v pediatrické populaci.^{69,70} U dětí narozených s extrémně nízkou porodní hmotností (extremely low birth weight, ELBW) byla zjištěna nižší glomerulární filtrace a vyšší riziko rozvoje HT již ve věku 11 let.^{18,71–73} Nižší glomerulární filtrace byla popsána i u devítiletých dětí narozených s LBW a u sedmiletých dětí narozených s ELBW.^{74,75} Pozoruhodné je, že dle provedených studií lze již ve třech letech života potvrdit nižší glomerulární filtraci a četnější výskyt proteinurie u dětí s LBW.^{76,77} V jedné studii byla prokázána hyperfiltrace již v prvním roce života u dětí narozených s velmi nízkou porodní hmotností (very low birth weight, VLBW), stejná kohorta pak měla ve třech letech nižší glomerulární filtraci ve srovnání s kontrolní skupinou.⁷⁷

Několik studií nepotvrdilo spojitost mezi LBW a možným rozvojem CKD, byly však limitovány nízkým počtem pacientů.^{78–80}

Nízká porodní hmotnost a velikost ledvin

Počet nefronů zřejmě koreluje s celkovým objemem ledvin v raném dětství.⁷ Dle metaanalýzy šesti studií toto však neplatí v dospělé populaci.⁸¹ Vysvětlením může být větší množství vlivů podílejících se na velikosti ledvin, jako jsou hypertrofie a ztráta nefronů s rostoucím věkem a index tělesné hmotnosti (BMI).⁷

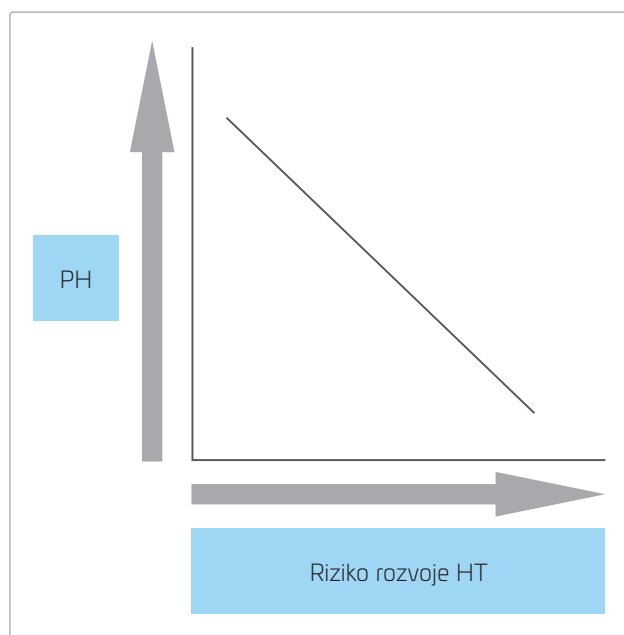
Předčasně narozené děti mají postnatálně v 38. gestačním týdnu (tzn. o. den života korigovaného věku) menší objem ledviny oproti dětem narozeným v termínu.⁸² Menší ledviny korigované vzhledem k tělesnému povrchu (body surface area, BSA) prokázalo více studií, a to jak v dětském věku, tak i u mladých dospělých s anamnézou LBW a prematurity.^{18,67,73,74,83–86} Také u jedinců s SGA byla popsána významná redukce velikosti ledvin s následným porušeným růstem ledviny postnatálně.⁸⁷

Nízká porodní hmotnost, prematurita a hypertenze

Prematurita, LBW a urychlení růstu v prvním roce života jsou rizikovými faktory rozvoje HT v dospělém věku, což bylo potvrzeno dvěma metaanalýzami. Mezi LBW a rizikem HT je pak nepřímá úměra (**obr. 6**).^{88–90} S tímto závěrem je ve shodě taktéž metaanalýza studií jedinců s anamnézou VLBW a prematurity i studie u mladých dospělých.^{91,92} Zdá se, že toto riziko je nezávislé na prenatálních a perinatálních vlivech kromě mateřské eklampsie.⁹³

Riziko HT je prokázáno v adolescenci a dětském věku u jedinců s anamnézou prematurity, LBW a postnatálního urychlení růstu.^{64,71,73,94–100} Vyšší krevní tlak oproti kontrolní skupině lze pozorovat u dětí z prematurity již v raném dětství.¹⁰¹ Obdobně ve věku od jednoho roku do tří let byl u dětí s anamnézou VLBW v porovnání s dětmi narozenými s normální hmotností zjištěn vyšší krevní tlak, který byl ale ještě v rámci referenčních mezí.^{77,102}

Jedinci s primární HT, kteří zemřeli při autonehodě, měli signifikantně nižší množství nefronů a větší glomeruly oproti normotenzním kontrolám.¹⁰³ Zdá se tedy, že na rozvoji hyper-



OBR. 6 Vztah mezi LBW a rizikem rozvoje hypertenze.

LBW (low birth weight) – nízká porodní hmotnost; PH – porodní hmotnost; HT – hypertenze.

TAB. 1 Kritéria CKD (aspoň jedno z kritérií přítomno déle než tři měsíce)

Markery ledvinového poškození (jeden nebo více) bez ohledu na GFR	Albuminurie Abnormality v močovém sedimentu Elektrolytové nebo jiné abnormality v důsledku tubulární léze Abnormality v histologii ledviny Strukturální abnormality ledvin detekované zobrazovací metodou Transplantovaná ledvina
Snížená glomerulární filtrace (GFR)	GFR < 60 ml/min/1,73 m ² (CKD 3.–5. stupně)

CKD – chronické onemocnění ledvin.

Převzato z KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Jan 2013

TAB. 2 Klasifikace novorozence dle hmotnosti

Pojem	Zkratka	Definovaná hmotnost v g
Normální porodní hmotnost	NBW	2 500–4 000
Nízká porodní hmotnost	LBW	1 500–2 499
Velmi nízká porodní hmotnost	VLBW	1 000–1 499
Extrémně nízká porodní hmotnost	ELBW	< 1 000

Převzato z Lebl J, et al., Klinická pediatrie, 2012.

tenze u lidí narozených s LBW se podílí právě redukce masы nefronů. Vzhledem k možnému efektu intrauterinní restrikce růstu se lze domnívat, že faktorů podílejících se na rozvoji HT v souvislosti s LBW a prematuritou bude zřejmě více.¹⁰⁴

Závěr

Od prvních publikací Barkera a Brennera uplynulo 30 let a dnes již existují přesvědčivá data o nepříznivém vlivu zkrácené gestace a LBW na zdraví. LBW má relativně vysokou incidenci, nižší množství nefronů spojené s LBW tak predisponuje dnes již významnou část populace k rozvoji HT a CKD, které pak vedou ke kardiovaskulárním komplikacím nezávisle na vlivech vnějšího prostředí, genetických a familiárních faktorech. Kardiovaskulární komplikace jsou hlavní příčinou mortality ve vyspělých zemích. Nevěnování dostatečné pozornosti problematice následků LBW tak může mít zásadní negativní vliv na veřejné zdraví. Je potřeba, aby tuto skutečnost vzali na vědomí jak praktičtí lékaři pro děti a dorost, tak praktičtí lékaři pro dospělé a nefrologové, a mohli tak časně zahájit prevenci, edukaci a eventuální terapii s cílem snížit rizika vzniku kardiovaskulárních komplikací. Preventivní vyšetření moči a krevního tlaku u jedinců rizikové skupiny je technicky

TAB. 3 Klasifikace novorozence dle gestačního věku

Pojem	Definice
Donošený novorozenec	Narozený mezi 37. a 42. týdnem těhotenství
Nedonošený novorozenec = prematurita	Narozený před ukončeným 37. týdnem těhotenství

Převzato z Lebl J, et al., Klinická pediatrie, 2012.

i finančně nenáročné a může pozitivně ovlivnit prognózu významné části populace.

Definice pojmů

Chronické onemocnění ledvin představuje dle KDIGO funkční nebo strukturální abnormalitu ledvin, jež je přítomna alespoň tři měsíce a ovlivňuje zdraví jedince. Kritéria CKD popisuje **tabulka 1**.

Klasifikace novorozence dle porodní hmotnosti shrnuje **tabulka 2**, dle gestačního věku **tabulka 3**.

Nejednotná je v literatuře definice hypotrofického novorozence (SGA). Z názvu je jasné, že se jedná o novorozence, který je malý vzhledem ke gestačnímu věku. Slovo „malý“ je však často různě definováno, buď hmotností, délkou, či obvodem hlavičky, nebo těmito parametry dohromady s hodnotami pod 3., 5. nebo 10. percentilem. Světová zdravotnická organizace doporučila v roce 1995 definovat děti s hmotností pod 10. percentilem jako SGA. Dle mezinárodního konsenzu z roku 2007 reprezentovaného sedmi pediatrickými endokrinologickými společnostmi je SGA definován jako novorozenec s hmotností a/nebo výškou pod dvěma směrodatnými odchylkami pro daný gestační věk a pohlaví. Nejednotnost definice může vést k různým interpretacím výsledků jednotlivých studií.¹⁰⁵

LITERATURA

1. Barker DJ, Osmond C, Winter PD, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;334:577–580.
2. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990;301:1111.
3. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and Blood Pressure: Less of One, More the Other? *Am J Hypertens* 1988;1(4 Pt 1):335–347.
4. Brenner BM, Barry M, Anderson S. The Interrelationships Among Filtration Surface Area, Blood Pressure, and Chronic Renal Disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:1–7.
5. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton RN, et al. Glomerular number and size in autopsy kidneys: The relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003;63:2113–2122.
6. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: A histomorphometric study. *Kidney Int* 2000;58:770–773.
7. Luyckx VA, Brenner BM. Clinical consequences of developmental programming of low nephron number. *The Anatomical Record* 2019.

- DOI: 10.1002/ar.24270. ISSN 1932-8486. Dostupné z: <https://online-library.wiley.com/doi/abs/10.1002/ar.24270>
8. Luyckx VA. Preterm Birth and its Impact on Renal Health. *Semin Nephrol* 2017;37:311–319.
 9. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron* 2017;136:3–49.
 10. White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is Low Birth Weight an Antecedent of CKD in Later Life? A Systematic Review of Observational Studies. *Am J Kidney Dis* 2009;54:248–261.
 11. Bertrám JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, et al. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1529–1533.
 12. Puellas VG, Hoy WE, Hughson MD, et al. Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:7–15.
 13. Hoy WE, Hughson M, Bertrám JF, et al. Nephron Number, Hypertension, Renal Disease, and Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2557–2564.
 14. Faa G, Gerosa C, Fanni D, et al. Morphogenesis and molecular mechanisms involved in human kidney development. *J Cel Physiol* 2012;227:1257–1268.
 15. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, et al. Histomorphometric Analysis of Postnatal Glomerulogenesis in Extremely Preterm Infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:17–25.
 16. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, et al. Accelerated Maturation and Abnormal Morphology in the Preterm Neonatal Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1365–1374.
 17. Luzckx VA, Bertrám JF, Brenner BM, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet* 2013;382:273–283.
 18. Starzec K, Klimek M, Grudzień A, et al. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatr Nephrol* 2016;31:2119–2126.
 19. Iacobelli SS, Loprieno S, Bonsante F, et al. Renal Function in Early Childhood in Very Low Birthweight Infants. *Am J Perinatol* 2007;24:587–592.
 20. Rhone ET, Carmody BJ, Swanson JR, Charlton JR. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:1485–1490.
 21. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:216–223.
 22. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Are an Important Cause of Acute Kidney Injury in Children. *J Pediatr* 2013;162:1153–1159.
 23. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005;45:96–101.
 24. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2015;136:463–473.
 25. Carmody BJ, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and Reporting of AKI in Very Low Birth Weight Infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2036–2043.
 26. Mamme C, Al Abbas A, Skippen P, et al. Long-term Risk of CKD in Children Surviving Episodes of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2012;59:523–530.
 27. Viaud M, Llanos B, Harambat J. Renal outcome in long-term survivors from severe acute kidney injury in childhood. *Pediatr Nephrol* 2012;27:151–152.
 28. Bruel A, Rozé JC, Quere MP, et al. Renal outcome in children born preterm with neonatal acute renal failure: IRENEO – a prospective controlled study. *Pediatr Nephrol* 2016;31:2365–2373.
 29. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, et al. 3–5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 2006;69:184–189.
 30. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes – a global concern. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:135–149.
 31. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427–451.
 32. Bryce J, Coitinho D, Darnton-Hill I, et al. Maternal and child undernutrition: effective action at national level. *Lancet* 2008;371:510–526.
 33. Bhutta ZA, Das JK, Bahl R, et al. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? *Lancet* 2014;384:347–370.
 34. Merlet-Bénichou C, Vilar J, Lelièvre-Pégorier M, Gilbert T. Role of retinoids in renal development: pathophysiological implication. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8:39–43.
 35. Wilcox AJ, Skjaerven R, Lie RT. Familial Patterns of Preterm Delivery: Maternal and Fetal Contributions. *Am J Epidemiol* 2008;167:474–479.
 36. Collins JW, Rankin KM, David RJ. Low Birth Weight Across Generations: The Effect of Economic Environment. *Matern Child Health J* 2011;15:438–445.
 37. Á Rogvi R, Forman JL, Damm P, et al. Women Born Preterm or with Inappropriate Weight for Gestational Age Are at Risk of Subsequent Gestational Diabetes and Pre-Eclampsia. *PLoS ONE* 2012;7:e34001.
 38. Boivin A, Luo ZC, Audibert F, et al. Risk for Preterm and Very Preterm Delivery in Women Who Were Born Preterm. *Obstet Gynecol* 2015;125:1177–1184.
 39. Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, et al. Risk Factors of Pre-Eclampsia/Eclampsia and Its Adverse Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A WHO Secondary Analysis. *PLoS ONE* 2014;9:e91198.
 40. Sengpiel V, Elind E, Bacelis J, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with birth weight but not with gestational length: results from a large prospective observational cohort study. *BMC Med* 2013;11:42.
 41. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Med* 2014;12:174.
 42. Nykjaer C, Alwan NA, Greenwood DC, et al. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort. *J Epidemiol Community Health* 2014;68:542–549.
 43. Caputo C, Wood E, Jabbour L. Impact of fetal alcohol exposure on body systems: A systematic review. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2016;108:174–180.
 44. Cnattingius S, Granath F, Petersson G, Harlow BL. The Influence of Gestational Age and Smoking Habits on the Risk of Subsequent Preterm Deliveries. *N Engl J Med* 1999;341:943–948.
 45. Kooijman MN, Akker H, Franco OH, et al. Fetal Smoke Exposure and Kidney Outcomes in School-Aged Children. *Am J Kidney Dis* 2015;66:412–420.
 46. Al-Odat I, Chen H, Chan YL, et al. The Impact of Maternal Cigarette Smoke Exposure in a Rodent Model on Renal Development in the Offspring. *PLoS ONE* 2014;9:e103443.
 47. Högborg L, Snattingius S, Lundholm C, et al. Effects of maternal smoking during pregnancy on offspring blood pressure in late adolescence. *J Hypertens* 2012;30:693–699.
 48. Schreuder MF, Langemeijer ME, Bökenkamp A, et al. Hypertension and microalbuminuria in children with congenital solitary kidneys. *J Paediatr Child Health* 2008;44:363–368.
 49. Bhatena DB, Julian BA, McMorrow GR, Baehler RW. Focal Sclerosis of Hypertrophied Glomeruli in Solitary Functioning Kidneys of Humans. *Am J Kidney Dis* 1985;5:226–232.
 50. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET, et al. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol* 1992;6:412–416.
 51. Wikstad I, Celsi G, Larsson L, et al. Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. *Pediatr Nephrol* 1988;2:177–182.
 52. Abou Jaoude P, Dubourg L, Bacchetta J, et al. Congenital versus acquired solitary kidney: is the difference relevant? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2188–2194.
 53. Lentine KL, Lam NN, Seteb DK. Risks of Living Kidney Donation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:597–608.
 54. Rastogi A, Yuan S, Arman F, et al. Blood Pressure and Living Kidney Donors. *Transplant Direct* 2019;5:488.
 55. Wang X, Johnson AC, Sasser JM, et al. Spontaneous one-kidney rats are more susceptible to develop hypertension by DOCA-NaCl and subsequent kidney injury compared with uninephrectomized rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310:F1054–F1064.
 56. Singh RR, Denton KM, Bertram J, et al. Development of cardiovascular disease due to renal insufficiency in male sheep following fetal unilateral nephrectomy. *J Hypertens* 2009;27:386–396.
 57. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Hypertension After Neonatal Uninephrectomy in Rats Precedes Glomerular Damage. *Hypertension* 2001;38:337–342.

58. Franco MCP, Oliveira V, Ponzio B, et al. Influence of Birth Weight on the Renal Development and Kidney Diseases in Adulthood: Experimental and Clinical Evidence. *Int J Nephrol* 2012;2012:1–5.
59. Xu R, Zuo L. Low birthweight and chronic kidney disease. *Nephrology* 2010;15:18–22.
60. Vikse BE, Irgents LM, Leivestad T, et al. Low Birth Weight Increases Risk for End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:151–157.
61. Ruggajo P, Skrunes R, Svarstad E, et al. Familial Factors, Low Birth Weight, and Development of ESRD: A Nationwide Registry Study. *Am J Kidney Dis* 2016;67:601–608.
62. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ* 2019;365:1346.
63. Eriksson JG, Salonen MK, Kajantie E, et al. Prenatal Growth and CKD in Older Adults: Longitudinal Findings From the Helsinki Birth Cohort Study, 1924–1944. *Am J Kidney Dis* 2018;71:20–26.
64. Khalsa DDK, Beydoun HA, Carmody JB. Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1509–1516.
65. Murai-Takeda A, Kanda T, Azegami T, et al. Low birth weight is associated with decline in renal function in Japanese male and female adolescents. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:1364–1372.
66. 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;16:2762–2768.
67. Paquette K, Fernandes RO, Xie LF, et al. Kidney Size, Renal Function, Ang (Angiotensin) Peptides, and Blood Pressure in Young Adults Born Preterm. *Hypertension* 2018;72:918–928.
68. Gielen M, Pinto-Sietsma SJ, Zeegers MP, et al. Birth Weight and Creatinine Clearance in Young Adult Twins: Influence of Genetic, Prenatal, and Maternal Factors. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2471–2476.
69. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, et al. Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1895–1900.
70. Hsu CW, Yakamoto KT, Henry RK, et al. Prenatal Risk Factors for Childhood CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2105–2111.
71. Gilasrka M, Raaijmakers A, Zhang ZY, et al. Extremely Low Birth Weight Predisposes to Impaired Renal Health: A Pooled Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2019;44:897–906.
72. Vollaeter M, Halvorsen T, Markestad T, et al. Renal function and blood pressure in 11 year old children born extremely preterm or small for gestational age. *PLoS One* 2018;13:e0205558.
73. Raaijmakers A, Zhang ZY, Claessens J, et al. Does Extremely Low Birth Weight Predispose to Low-Renin Hypertension? *Hypertension* 2017;69:443–449.
74. Kwint P, Klimek M, Drozd D, et al. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1095–1103.
75. Ferdous F, Ma E, Raqib R, et al. Birth weight influences the kidney size and function of Bangladeshi children. *J Dev Orig Health Dis* 2018;9:386–394.
76. Shinzawa M, Tanaka S, Tokumasu H, et al. Association of Low Birth Weight With Childhood Proteinuria at Age 3 Years: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2019;74:141–143.
77. Frankfurt JA, Duncan AF, Heyne RJ, et al. Renal function and systolic blood pressure in very-low-birth-weight infants 1–3 years of age. *Pediatr Nephrol* 2012;27:2285–2291.
78. Vanpée M, Blennow M, Linné T, et al. Renal function in very low birth weight infants: Normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr* 1992;121:784–788.
79. Rakow A, Johansson S, Legnevall L, et al. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1309–1315.
80. Keijzer-Veen MG, Kleinveld HA, Lequin MH, et al. Renal Function and Size at Young Adult Age After Intrauterine Growth Restriction and Very Premature Birth. *Am J Kidney Dis* 2007;50:542–551.
81. Bueters RRG, Caj Van De Kar N, Fschreuder M. Adult Renal Size is Not a Suitable Marker for Nephron Numbers: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:540–546.
82. Kandasmy Y, Smith R, Wright IMR, et al. Extra-uterine renal growth in preterm infants: Oligonephropathy and prematurity. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1791–1796.
83. Spencer J, Wang Z, Hoy W. Low birth weight and reduced renal volume in Aboriginal children. *Am J Kidney Dis* 2001;37:915–920.
84. Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, et al. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol* 2010;25:499–507.
85. Bakker H, Gaillard R, Franco OH, et al. Fetal and Infant Growth Patterns and Kidney Function at School Age. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2607–2615.
86. Iyegar A, Nesargi S, George A, et al. Are low birth weight neonates at risk for suboptimal renal growth and function during infancy? *BMC Nephrol* 2016;17:100.
87. Schmidt M, Chellakooty M, Boisen KA, et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: Distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int* 2005;68:731–740.
88. Bayman E, Drake AJ, Payasena C. Prematurity and programming of cardiovascular disease risk: a future challenge for public health? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F510–F514.
89. Mu M, Wang SF, Sheng J, et al. Birth weight and subsequent blood pressure: A meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:99–113.
90. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, et al. Preterm Birth and the Metabolic Syndrome in Adult Life: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 2013;131:1240–1263.
91. De Jong F, Monuteaux MC, Van Elburg RM, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Preterm Birth and Later Systolic Blood Pressure. *Hypertension* 2012;59:226–234.
92. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, et al. Risk of Hypertension Among Young Adults Who Were Born Preterm: A Swedish National Study of 636,000 Births. *Am J Epidemiol* 2011;173:797–803.
93. Hovi P, Vohr B, Ment LR, et al. Blood Pressure in Young Adults Born at Very Low Birth Weight. *Hypertension* 2016;68:880–887.
94. Wang X, Dong Y, Zou Z, et al. Low Birthweight Is Associated with Higher Risk of High Blood Pressure in Chinese Girls: Results from a National Cross-Sectional Study in China. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:2898.
95. Lule SA, Namara B, Akurut H, et al. Are birthweight and postnatal weight gain in childhood associated with blood pressure in early adolescence? Results from a Ugandan birth cohort. *Int J Epidemiol* 2019;48:148–156.
96. Strufaldi MWL, Silva EMK, Franco MCP, et al. Blood pressure levels in childhood: probing the relative importance of birth weight and current size. *Eur J Pediatr* 2009;168:19–24.
97. Gilasrka M, Klimek M, Grudzien A, et al. Blood Pressure Profile in the 7th and 11th Year of Life in Children Born Prematurely. *Iran J Pediatr* 2016;26:e5080.
98. Vohr BR, Heyne R, Bann C, et al. High Blood Pressure at Early School Age Among Extreme Preterms. *Pediatrics* 2018;142:e20180269.
99. Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro MI, et al. Associations of Birth Weight and Postnatal Weight Gain With Cardiometabolic Risk Parameters at 5 Years of Age. *Hypertension* 2014;63:1326–1332.
100. Salgado CM, Jardim PCBV, Teles F, et al. Baixo peso ao nascer como m arcador de alterações na monitorização ambulatorial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(2).
101. Vashishta N, Surapaneni V, Chawla S, et al. Association among prematurity (<30 weeks' gestational age), blood pressure, urinary albumin, calcium, and phosphate in early childhood. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1243–1250.
102. Duncan AF, Heyne RJ, Morgan, et al. Elevated systolic blood pressure in preterm very-low-birth-weight infants ≤ 3 years of life. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1115–1121.
103. Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron Number in Patients with Primary Hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101–108.
104. Juonala M, Cheung MH, Sabin MA, et al. Effect of birth weight on life-course blood pressure levels among children born premature. *J Hypertens* 2015;33:1542–1548.
105. Zeve D, Regelman MO, Holzman IR, Rapaport R. Small at Birth, but How Small? The Definition of SGA Revisited. *Horm Res Paediatr* 2016;86:357–360.