

Evaluación del Crecimiento y la Función Renal en Infantes Prematuros a Edad Corregida 12-18 Meses

KALLEM VENKAT REDDY1, DINESH PAWALE1, MEHUL SHAH2, DEEPA MOULI1 Y SRINIVAS MURKHI

Objetivo: Evaluar el crecimiento y la función del riñón en neonatos prematuros adecuados a la edad y pequeños para la edad (PEG).

Métodos: Neonatos prematuros adecuados y PEG con EG <35 semanas, a los 15-18 meses de edad corregida, asistidos en la clínica de seguimiento ambulatorio de una Unidad neonatal terciaria Nivel III. La función renal fue evaluada midiendo el nivel de creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular renal estimada (FGRe) fue calculada usando la fórmula de Schwartz modificada. El tamaño renal fue determinado por ultrasonido usando un dispositivo de 5MHz con una exactitud de 1.0 mm.

Resultados: La creatinina sérica media (DS) y el FGRe en los 120 niños incluidos fueron 0.39 (0.16) mg/dL y 109.05 (44.66) mL/min/1.73 m², respectivamente. Las longitudes medias (DS) de riñón derecho e izquierdo fueron 54.3 (4.9) mm y 55.2 (4.77) mm, respectivamente. La longitud renal, creatinina sérica y FGRe fueron significativamente menores en los infantes PT PEG comparados con los PT AEG.

Conclusión: Los infantes PT, especialmente los PEG, tienen función renal deficitaria con tamaño renal pequeño a los 12-18 meses de EGC.

Palabras claves: Enfermedad renal crónica, Resultado, Prematurez, Secuelas

Los recién nacidos PT están en riesgo de múltiples morbilidades debido a la inmadurez de sus órganos. Con la mejora en la supervivencia de estos infantes prematuros, el foco ahora está sobre las morbilidades a corto y largo plazo. La prematurez está consistentemente asociada con reducción en el número de nefronas. Unido a la prematurez, múltiples insultos intra y extrauterinos pueden resultar en mala adaptación del desarrollo, resultando en complicaciones renales inmediatas, a corto y largo plazo. El efecto de la inmadurez de los sistemas orgánicos sobre la función renal postnatal es menos apreciado cuando se compara con las consecuencias pulmonares y del neurodesarrollo (1, 2). Los infantes PT han sido reportados con 1.73 veces más posibilidades de desarrollar ERC (3).

La longitud renal ha sido previamente reportada más baja en infantes PT PEG comparados con PT AEG (4, 5). Como hay estudios limitados evaluando la función y el crecimiento renal postnatal en infantes PT, diseñamos este estudio para evaluar el crecimiento y la función renal a los 12-18 meses de edad corregida en RNPT con gestación <35 semanas. También comparamos el crecimiento y la función renal entre PEG y AEG.

MÉTODOS

Condujimos este estudio observacional transversal en una unidad neonatal terciaria nivel III durante un período de 2 años desde Mayo, 2016 hasta Mayo, 2018.

Todos los infantes PT nacidos en la institución con EG<35 semanas al nacer (EG mínima 25 semanas), nacidos después de Mayo, 2015 y asistidos a la clínica de seguimiento hasta por lo menos los 12-18 meses de edad corregida fueron enrolados después de brindar consentimiento informado de uno de sus padres. Los infantes con malformaciones mayores (incluyendo malformaciones renales) fueron excluidos de este estudio.

Los detalles antenatales, perinatales y neonatales de los infantes enrolados fueron recolectados en un formulario pre-diseñado a partir del resumen de egreso, base de datos computarizada y archivos del caso. Estos datos incluyeron detalles maternos (edad, enfermedades médicas y relativas a la gestación, medicación, administración de esteroides antenatales y modo de

nacimiento) y detalles neonatales (PN, sexo, necesidad de resucitación al nacer, y scores de Apgar al minuto y a los 5 minutos, incidencia de SDR, DAP- clínico o ecocardiográfico, sepsis con cultivo positivo, ECN estadio II y más, uso de medicaciones nefrotóxicas como aminoglucósidos, alteraciones metabólicas como hipoglucemia, alteraciones hidroelectrolíticas, apnea, ictericia, hemorragia intraventricular, ROP, DBP, insuficiencia renal aguda (IRA) (6) y antropometría alta). También se documentó detalles de alimentación como duración de amamantamiento exclusivo, tipo de alimentación en los primeros 6 meses, momento de inicio de alimentación complementaria, y enfermedades que requirieran ingreso hospitalario.

La función renal fue determinada midiendo los niveles de creatinina sérica basados en el método de Jaffe modificado (7) (Alcaline Picrate no deproitenization- Siemens Dimension RXL). FGR_e se calculó a partir de creatinina sérica y longitud de los infantes usando la fórmula ($FGR_e = k \cdot \text{longitud en cm} / \text{creatinina en mg/dL}$) siendo el valor de k 0.413 (8). El tamaño renal se determinó empleando ultrasonido de sonda sectorial 5 MHz (Philips CX50- Philips Ultrasound, Andover, MA, USA). El transductor fue ubicado en la espalda del niño en una posición sentada con apoyo. El riñón se identificó en el plano sagital a lo largo de su eje longitudinal. La longitud y el ancho se midieron a la 0.1 cm más próxima en ambos riñones. Todas las mediciones fueron hechas por un solo radiólogo ciego a los detalles antenatales y postnatales incluyendo el grupo de PN. La longitud esperada de los riñones para la edad y longitud del niño fue estimada a partir de los datos normativos publicados para niños indios (9). El déficit en longitud fue calculado a partir de las longitudes esperada y observada de los riñones y comparadas entre PEG y AEG. Con un IC 95% y poder 80% necesitamos un tamaño muestral de 119 para identificar una diferencia en riñón de 1 mm comparado con los datos normativos previos (9).

Análisis estadístico: Las comparaciones de grupo para los datos basales y evolución se hicieron con usando chi- cuadrado test t de student para variables categóricas y continuas, respectivamente. Para conocer el efecto independiente de las variables que son significativas en el análisis univariado, se crearon modelos de regresión lineal usando SPSS versión 23 con longitud renal (izquierdo y derecho), FGR_e, creatinina sérica como variable dependiente y gestación, RCIU, sepsis, DAP, uso de amikacina, esteroides antenatales, feto único, modo de parto, género, IRA neonatal como variables independientes. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, 178 infantes elegibles asistieron a la clínica de seguimiento a los 12-18 meses de edad corregida y entre ellos el dato de tamaño y función renal estuvo disponible para 120 infantes (58 padres negaron el consentimiento). El PN medio y la EG media de la población en estudio fue 1242.33 (340.36) y 30.32 (2.08) semanas, respectivamente. Las variables basales incluyendo morbilidades neonatales fueron comparables para los infantes AEG y PEG excepto por la proporción de infantes de gestaciones múltiples y ruptura prematura de membranas (RPM) en la madre fue mayor en el grupo AEG y la HTA gestacional materna y anomalías en el doppler antenatal fueron mayores en el grupo PEG (Tabla 1).

Las longitudes medias de los riñones derecho e izquierdo en la población en estudio fueron 54.3 (4.9) mm y 55.2 (4.77) mm, respectivamente. El ancho medio de los riñones derecho e izquierdo en la población en estudio fue 24.6 (2.14) mm y 25.8 (2.26) mm, respectivamente. El nivel medio de creatinina y la FGR_e en la cohorte en estudio fueron 0.39 (0.16) mg/dL y 109.05 (44.66) mL/min/1.73 m², respectivamente. Los infantes del grupo PEG tuvieron niveles medios de creatinina más elevados y valores FGR_e más bajos y riñones más pequeños al comparar con el grupo AEG (Tabla II).

Tabla 1 Detalles Iniciales de los Niños Prematuros Incluidos en el Estudio (N=120)

| <i>Variable</i> | <i>Grupo AGA (peso adecuado EG) (n=90)</i> | <i>Grupo SGA (pequeño para EG) (n=30)</i> |
|-----------------------------------|--|---|
| ‡*Gestación (semanas) | 29.98 (2.1) | 31.37 (1.67) |
| ‡* Peso nacer (g) | 1306.56 (344.12) | 1049.67 (246.44) |
| Genero masculino | 53 (59) | 16 (53.3) |
| Cobertura ANS | 78 (86.7) | 26 (86.7) |
| #Embarazo múltiple | 27 (30) | 3 (10) |
| *HIE | 28 (31.1) | 21 (70) |
| *Doppler anormal | 20 (22.2) | 21 (70) |
| *RMP (%) [§] | 44 (49) | 3 (10) |
| #CSSI (%) [§] | 77 (85.6) | 30 (100) |
| APGAR (5min) | 8 (5,9) | 8 (7,9) |
| Sepsis cultivo + | 20 (22.2) | 8 (26.7) |
| PDA HS | 17 (19) | 7 (23.3) |
| EHI | 2 (2.2) | 0 (0) |
| LRA | 5 (5.6) | 1 (3.3) |
| DBP (%) [§] | 8 (9) | 4 (13.3) |
| ‡* Logra alim completa (d) | 7.14 (5.06) | 10.47 (5.84) |
| ‡# Recupera peso nacer (d) | 13.94 (4.41) | 11.5 (5.19) |
| ‡EGC al egreso (sem) [#] | 34.65 (2.15) | 34.65 (2.15) |
| ‡# Peso egreso (Kg) [#] | 1563.11 (201.07) | 1484.33 (96) |

*Valores en numero (%) excepto promedio(SD), *P<0.0001; #P<0.05; HIE-Hipertensión inducida por embarazo; RPM-ruptura prematura membranas; CSSI-cesárea sección segmento inferior; PDA HS-persistencia de conducto hemodinamicamente significativo; EHI-encefalopatía hipóxico isquémica; LRA- lesión renal aguda; DBP-displasia broncopulmonar; EGC-edad gestacional corregida*

En el análisis de regresión con longitud renal como variable dependiente, el score Z de PN predijo independientemente el crecimiento renal. Por cada punto de aumento del score Z de PN, la longitud del riñón derecho y del izquierdo aumentó en 1.52 mm (0.46-2.58 mm) y 1.54 mm (0.51-2.57 mm), respectivamente. En el análisis de regresión con creatinina sérica o FGR como variable dependiente, la EG al nacer y el score Z de PN predijeron independientemente la función renal (niveles de creatinina sérica y niveles estimados de FGR). Con cada semana de aumento al nacer y cada 1 punto de aumento en el score Z de PN, el FGR_e aumentó en 5.48 mL/min/1.73 m² (0.27-10.69) y 14.34 mL/min/1.73 m² (2.66-26.02), respectivamente. Con cada semana de incremento en la EG al nacer y aumento en el score Z de PN en 1 punto, los niveles de creatinina sérica disminuyeron 0.01 mg/dL y 0.035 mg/dL, respectivamente.

DISCUSIÓN

En este estudio observacional transversal, evaluamos la función y el crecimiento renal a los 12-18 meses de edad corregida en infantes prematuros con EG < 35 semanas. A los 12 meses de edad, el tamaño renal promedio reportado es 57 mm (9) y los valores de creatinina sérica reportados varían desde 0.17 a 0.36 mg (dL) (10). En comparación con las normas publicadas para la edad, los infantes PT de este estudio tuvieron menor crecimiento y función renal y estuvo significativamente comprometido en los infantes PT PEG en comparación con los infantes PT PAEG. La razón para el crecimiento y la función renal reducida en nuestros PT puede deberse a RCIU, nacimiento PT y factores postnatales como hiperoxia, exposición a medicaciones tóxicas (aminoglucósidos, AINEs, etc) y RCEU. Los insultos extrauterinos en el período neonatal sobre el riñón inmaduro pueden resultar en número reducidos de nefronas, injuria glomerular y tubular y puede predisponer a estos niños a complicaciones a largo plazo en su vida posterior. En los estudios que evaluaron infantes PT PEG (4, 5), prematurez y peso para EG tuvieron efecto significativo sobre el crecimiento renal a los 12 y 18 meses de edad corregida. Nuestras conclusiones son similares pero los parámetros para medir el crecimiento renal son diferentes – volumen renal en Schmidt y otros (5) y longitud renal relativa en Drougia y otros (4)- En contra de estos hallazgos, Hotoura y otros (11), no encontraron ninguna diferencia en la longitud media del riñón entre infantes PEG y AEG a los 12 meses de edad cronológica. Las diferencias en las características basales y en los momentos de evaluación pueden ser las razones para estas diferencias en la evolución renal.

Tabla II Crecimiento y función renal en prematuros a la edad corregida de 12-18 meses (N=120)

| <i>Variable</i> | <i>grupo AGA (n=90)</i> | <i>grupo SGA (n=30)</i> | <i>P- valor</i> |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Creatinina sérica mg/dL | 0.4 (0.18) | 0.5 (0.09) | 0.005 |
| eTFG, ml/min/1.73m ² | 115.6 (48.41) | 89.4 (21.37) | 0.005 |
| Longitud renal mm | | | |
| Derecho | 55.4 (4.0) | 51 (6.0) | <0.001 |
| Izquierdo | 56.2 (3.88) | 52.3 (5.97) | <0.001 |
| Ancho del riñón mm | | | |
| Derecho | 24.7 (2.16) | 24.3 (2.08) | 0.36 |
| Izquierdo | 25.7 (2.45) | 25.9 (1.60) | 0.71 |
| Déficit de crecimiento mm | | | |
| Derecho | -2.7 (4.4) | -6.0 (6.37) | 0.002 |
| Izquierdo | -1.9 (4.06) | -4.7 (6.0) | 0.005 |
| *Longitud renal Esperada mm | 57.9 (2.3) | 57.8 (2.24) | 0.93 |

*Todos los valores en promedio (DS); AGA-apropiado para edad gestacional; SGA-pequeño para edad gestacional, eTFG-tasa de filtración glomerular estimada; *para talla corporal correspondiente*

En nuestro estudio, hemos medido la función renal calculando la FGRe a partir de los niveles de creatinina empleando la fórmula de Schwartz modificada. Ningún estudio previo ha evaluado la función renal a los 12-18 meses de edad corregida o durante la infancia en infantes PT. Similar a nuestro estudio, una publicación de Rodríguez- Soriano y otros (12) reportaron FGR significativamente disminuida en niños PT comparados con controles de término. Otros estudios no encontraron diferencias en la función renal en términos de FGR en infantes PT comparados con infantes de término en la niñez (13-15). Algunos autores han evaluado la función renal con los niveles de Cistatina-C y han encontrado que los infantes EBPN tenían niveles más elevados cuando se los compararon con los infantes de término a la edad cronológica media de 6.7 años, y 7-11 años, respectivamente (16, 17).

La evaluación del crecimiento y la función renal, y la disponibilidad de datos renales en el 70 % de los infantes contactados para este estudio, son las principales fortalezas de este estudio. El diseño transversal y la estimación de la función renal con niveles de creatinina, crecimiento renal solo por longitud renal (en lugar de volumen renal), y carencia de datos acerca de la presión sanguínea son las principales limitaciones.

Los infantes PT a los 12-18 meses de edad corregida tienen crecimiento renal reducido y función renal más baja. Comparados con los infantes PT PAEG, los infantes PT PEG tienen mayor riesgo de función renal deficitaria y pobre crecimiento renal. Todos los infantes PT y más aún los PEG deberían ser vigilados para el desarrollo de ERC en la adolescencia y la vida adulta.

¿QUÉ AGREGA ESTE ESTUDIO?

- Los infantes PT, especialmente los PEG, tienen aumento del riesgo de pobre crecimiento renal y función renal deficitaria.

REFERENCIAS

1. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes – A global concern. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:135-49.
2. Stelloh C, Allen KP, Mattson DL, Lerch-Gaggl A, Reddy S, El-Meanawy A. Prematurity in mice leads to reduction in nephron number, hypertension, and proteinuria. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2012;159:80-9.
3. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, *et al.* Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:248-61.
4. Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:142-8.
5. Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, Damgaard IN, Mau Kai C, Olgaard K, *et al.* Impaired kidney growth in low-birth-weight children: Distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int.* 2005;68:731-40.
6. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol.* 2014;41:487-502.
7. Moore JF, Sharer JD. Methods for quantitative creatinine determination. *Curr Protoc Hum Genet.* 2017;93:A.30.1- A.30.7.
8. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, *et al.* New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:629-37.
9. Otiv A, Mehta K, Ali U, Nadkarni M. Sonographic measurement of renal size in normal Indian children. *Indian Pediatr.* 2012;49:533-6.
10. Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteyn EM. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:2107- 13.

11. Hotoura E, Argyropoulou M, Papadopoulou F, Giapros V, Drougia A, Nikolopoulos P, *et al.* Kidney development in the first year of life in small-for-gestational-age preterm infants. *Pediatr Radiol.* 2005;35:991-4.
12. Rodríguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:579-84.
13. Rakow A, Johansson S, Legnevall L, Sevastik R, Celsi G, Norman M, *et al.* Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1309-15.
14. Vanpée M, Blennow M, Linné T, Herin P, Aperia A. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr.* 1992;121:784-8.
15. Zaffanello M, Brugnara M, Bruno C, Franchi B, Talamini G, Guidi G, *et al.* Renal function and volume of infants born with a very low birth-weight: A preliminary cross-sectional study. *Acta Paediatr.* 2010;99:1192-8.
16. Kwinta P, Klimek M, Drozd D, Grudzień A, Jaga M, Zasada M, *et al.* Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:1095-103.
17. Starzec K, Klimek M, Grudzień A, Jaga M, Kwinta P. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31:2119-26.

Assessment of Renal Growth and Function in Preterm Infants at Corrected Age of 12-18 Month

KALLEM VENKAT REDDY¹, DINESH PAWALE¹, MEHUL SHAH², DEEPA MOULI¹ AND SRINIVAS MURKI¹

From Department of Pediatrics, ¹Fernandez Hospital, Hyderguda, Telangana, and ²Apollo Hospital, Jubilee Hills, Hyderabad, Telangana, India.

Correspondence to: Dr Venkat Reddy Kallem, Fernandez Hospital, Hyderguda, Hyderabad 500 029, Telangana, India.

venkat467@gmail.com

Submitted: October 24, 2019; Initial review: December 11, 2019; Accepted: March 16, 2020.

Objective: To assess the kidney growth and function in appropriate for date and small for date (SGA) preterm neonates.

Methods: Appropriate for date and SGA preterm neonates with gestation <35 weeks, at 12-18 months of corrected age, attending the follow-up outpatient clinic of a Tertiary care level III neonatal unit. Renal function was assessed by measuring the serum creatinine level and estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) was calculated by using modified Schwartz formula. Kidney size was determined by ultrasonography using a 5 MHz sector probe with an accuracy of 1.0 mm.

Results: The mean (SD) serum creatinine and eGFR in the 120 children enrolled were 0.39 (0.16) mg/dL and 109.05 (44.66) mL/

min/1.73 m², respectively. The mean (SD) lengths of right and left kidney were 54.3 (4.9) mm and 55.2 (4.77) mm, respectively. The kidney length, serum creatinine and eGFR were significantly lower in preterm SGA infants as compared to preterm AGA infants.

Conclusion: Preterm infants, especially SGA infants, at 12 to 18 months of corrected age have impaired renal growth with small kidney size.

Keywords: Chronic kidney disease, Outcome, Prematurity, Sequelae.

Neonates born preterm are at risk for multiple morbidities because of the organ immaturity. With improved survival of these premature infants, focus is now on short term and long-term morbidities. Prematurity is consistently associated with reduction in number of nephrons. Coupled with prematurity, multiple intrauterine and extra uterine insults may result in developmental maladaptation resulting in immediate, short-term and long-term renal complications. Effect of immaturity of organ systems on post-natal renal function is less well appreciated when compared to pulmonary and neurodevelopmental consequences [1,2]. Preterm infants are reported to have 1.73 times higher odds of developing chronic kidney disease [3].

The kidney length has been previously reported to be lower in preterm small for gestational age (SGA) infants compared with preterm appropriate for gestational age (AGA) infants [4,5]. As there are limited studies evaluating the post-natal kidney function and growth in preterm infants, we designed this study to assess the renal growth and function at 12-18 months of corrected age in preterm neonates with gestation less than 35 weeks at birth. We also compared the kidney growth and function between AGA and SGA infants

METHODS

We conducted this cross-sectional observational study in a tertiary care level III neonatal unit over a period of 2 years from May, 2016 to May, 2018.

Accompanying Editorial: Pages 395-96.

All inborn preterm infants with gestational age <35 weeks at birth (with a minimum gestation of 25 weeks) born after May, 2015 and attending the follow-up clinic up to at least 12 to 18 months of corrected age were enrolled after obtaining a written consent from one of the parents. Infants with major malformations (including renal malformations) were excluded from the study.

The antenatal, perinatal and neonatal details of enrolled infants were collected in a predesigned proforma from the discharge summary, computerized database and case files. This data included maternal details (age, medical and pregnancy related illnesses, medication details, antenatal steroid administration and mode of delivery) and neonatal details (birth weight, sex, the need for resuscitation at birth and Apgar scores at 1 and 5 minutes, incidence of respiratory distress syndrome, patent ductus arteriosus (PDA) – clinical or

echocardiography proven, culture positive sepsis, necrotizing enterocolitis stage II and above, use of nephrotoxic medications like aminoglycosides, metabolic derangements like hypoglycemia, electrolyte disturbances, apnea, jaundice, presence of intra ventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity, bronchopulmonary dysplasia, acute kidney injury (AKI) [6] and anthropometry at discharge). Feeding details such as duration of exclusive breastfeeding, type of feeding in the first 6 months, time of initiation of complementary feeding, and illnesses requiring admission in the hospital were also documented.

Renal function was assessed by measuring the serum creatinine levels based on the modified Jaffe method [7] (Alkaline Picrate no deproteinization–Siemens Dimension RXL). Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated from the serum creatinine and length of the infants using the modified Schwartz formula ($eGFR = k \times \text{length in cm} / \text{creatinine in mg/dL}$ with k value taken as 0.413) [8]. Kidney size was assessed by ultrasonography using a 5 MHz sector probe (Philips CX50 – Philips Ultrasound, Andover, MA, USA). The probe was placed on the back of the child in a supported sitting position. The kidney was identified in the sagittal plane along its longitudinal axis. Both length and breadth were measured to nearest 0.1 cm in both kidneys. All the measurements were done by a single radiologist who was blinded to antenatal and postnatal details including birth weight group. The expected length of the kidneys for that age and length of the child was estimated from the published normative data of Indian children [9]. Deficit in the length was calculated from the observed and the expected lengths of the kidneys and compared between SGA and AGA infants. With 95% confidence level and 80% power we needed a sample size of 119 to identify a difference in kidney of 1 mm compared to previous normative data [9].

Statistical analysis: Group comparisons for baseline data and outcomes was done using chi-square test or student t test for categorical and continuous variables, respectively. To know the independent effect of variables which are significant on univariate analysis, separate linear regression models were created using SPSS version 23 with kidney length (right and left), estimated GFR, serum creatinine as dependent variable and gestation, growth restriction at birth, sepsis, PDA, use of amikacin, antenatal steroids, singleton, mode of delivery, gender, neonatal AKI as independent variables. P value <0.05 was considered as significant.

RESULTS

During the study period, 178 eligible infants attended the follow up clinic at 12 to 18 months of corrected age and

among them data for kidney size and function was available for 120 infants (58 parents refused consent). The mean birth weight and the mean gestation of study population was 1242.33 (340.36) grams and 30.32 (2.08) weeks, respectively. Baseline variables including neo-natal morbidities were comparable for AGA and SGA infants except for proportion of infants from multiple pregnancy and preterm pre-labor rupture of membranes (PPROM) in the mother was higher in AGA group and maternal pregnancy induced hypertension (PIH) and antenatal doppler abnormalities were higher in SGA group (**Table I**).

The mean lengths of the right and left kidneys in the study population were 54.3 (4.9) mm and 55.2 (4.77) mm, respectively. The mean breadths of the right and left kidneys in the study population were 24.6 (2.14) mm and 25.8 (2.26) mm, respectively. The mean creatinine level and mean eGFR in the study cohort were 0.39 (0.16) mg/dL and 109.05 (44.66) mL/min/1.73m², respectively. Infants in

Table I Baseline Details of Preterm Infants Enrolled in the Study (N=120)

| Variable | AGA group (n=90) | SGA group (n=30) |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|
| ‡*Gestation (wk) | 29.98 (2.1) | 31.37 (1.67) |
| ‡*Birthweight (g) | 1306.56 (344.12) | 1049.67 (246.44) |
| Male sex | 53 (59) | 16 (53.3) |
| ANS coverage | 78 (86.7) | 26 (86.7) |
| #Multiple pregnancy | 27 (30) | 3 (10) |
| *PIH | 28 (31.1) | 21 (70) |
| *Abnormal doppler | 20 (22.2) | 21 (70) |
| *PPROM (%) [§] | 44 (49) | 3 (10) |
| #LSCS (%) [§] | 77 (85.6) | 30 (100) |
| APGAR (5min) | 8 (5,9) | 8 (7,9) |
| Culture positive sepsis | 20 (22.2) | 8 (26.7) |
| HSPDA | 17 (19) | 7 (23.3) |
| HIE | 2 (2.2) | 0 (0) |
| AKI | 5 (5.6) | 1 (3.3) |
| BPD (%) [§] | 8 (9) | 4 (13.3) |
| ‡*Reached full feeds (d) | 7.14 (5.06) | 10.47 (5.84) |
| ‡#Regained birth weight (d) | 13.94 (4.41) | 11.5 (5.19) |
| ‡CGA at discharge (wk) [#] | 34.65 (2.15) | 34.65 (2.15) |
| ‡#Discharge weight (kg) [#] | 1563.11 (201.07) | 1484.33 (96) |

Values in no.(%) except ‡mean (SD). * $P < 0.0001$; # $P < 0.05$; ANS – PIH; – Pregnancy induced hypertension; PPRM – preterm premature rupture of membrane; LSCS – lower segment cesarean section; HSPDA – hemodynamically significant; NEC – necrotizing enterocolitis; HIE – Hypoxic ischemic encephalopathy; AKI – acute kidney injury; BPD – bronchopulmonary dysplasia; CGA – corrected gestational age.

SGA group had higher mean creatinine levels and lower eGFR values and smaller kidneys when compared to AGA group infants (**Table II**).

On regression analysis with kidney length as the dependent variable, birthweight Z score independently predicted the renal growth. With every one-point increase in Z score for birthweight, length of right kidney and left kidney improved by 1.52 mm (0.46-2.58 mm) and 1.54 mm (0.51-2.57 mm), respectively. On regression analysis with serum creatinine or GFR as dependent variable, gestation at birth and birthweight Z score independently predicted the renal function (serum creatinine levels and estimated GFR levels). With every week increase in gestation at birth and increase in birthweight Z score by 1 point, eGFR increased by 5.48 mL/min/1.73m² (0.27-10.69) and 14.34 mL/min/1.73m² (2.66-26.02), respectively. With every week increase in gestation at birth and increase in birth weight z score by 1 point, serum creatinine levels decreased by 0.01 mg/dL and 0.035mg/dL, respectively.

DISCUSSION

In this cross-sectional observational study, we evaluated the renal function and growth at 12 to 18 months of corrected age in preterm infants with gestation <35 weeks at birth. At 12 months age, the average reported kidney size is 57 mm [9] and the reported serum creatinine values vary from 0.17 to 0.36 mg/dL [10]. In comparison to published norms for the age, preterm infants of this study had lower kidney growth and function and it was significantly compromised in preterm SGA infants in comparison with

Table II Renal Growth and Function in Preterm Infants at Corrected Age of 12-18 Month (N=120)

| Variable | AGA group (n=90) | SGA group (n=30) | P- value |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| Serum creatinine, mg/dL | 0.4 (0.18) | 0.5 (0.09) | 0.005 |
| eGFR, mL/min/1.73m ² | 115.6 (48.41) | 89.4 (21.37) | 0.005 |
| Kidney length, mm | | | |
| Right | 55.4 (4.0) | 51 (6.0) | <0.001 |
| Left | 56.2 (3.88) | 52.3 (5.97) | <0.001 |
| Kidney breadth, mm | | | |
| Right | 24.7 (2.16) | 24.3 (2.08) | 0.36 |
| Left | 25.7 (2.45) | 25.9 (1.60) | 0.71 |
| Growth deficit, mm | | | |
| Right | -2.7 (4.4) | -6.0 (6.37) | 0.002 |
| Left | -1.9 (4.06) | -4.7 (6.0) | 0.005 |
| *Expected kidney length, mm | 57.9 (2.3) | 57.8 (2.24) | 0.93 |

All values in mean (SD); AGA – appropriate for gestational age; SGA – small for gestational age; eGFR – estimated glomerular filtration rate; *for corresponding body length.

preterm AGA infants. The reason for this reduced renal growth and function in our preterm infants may be due to intrauterine growth restriction, preterm birth and postnatal factors like hyperoxia, exposure to toxic medications (aminoglycosides, non-steroidal anti-inflammatory drugs, etc.) and extra uterine growth restriction. The extra uterine insults in the neonatal period on the immature kidney may result in reduced nephron number, glomerular and tubular injury and may further predispose these children to long-term complications in later life. In the studies that evaluated preterm SGA infants [4,5], prematurity and weight for gestational age had significant effect on kidney growth at 12 and 18 months of corrected age. Our conclusions are similar but the parameters used for measuring the renal growth are different – kidney volume in Schimdt, *et al.* [5] and relative kidney length in Drougia, *et al.*, [4]. Contrary to these findings, Hotoura, *et al.* [11] did not find any difference in mean kidney length between SGA and AGA infants at 12 months of chronological age. Differences in the baseline characteristics and differences in time points of assessment may be reasons for these differences in renal outcomes.

In our study, we have measured the renal function by calculating estimated GFR from serum creatinine levels using modified Schwartz formula. No previous study has evaluated the renal function at 12 to 18 months of corrected age or during infancy among preterm infants. Similar to our study, a study by Rodriguez-Soriano, *et al.* [12] reported significantly reduced GFR in preterm children compared to term controls. Other studies did not find any difference in renal function in terms of GFR in preterm infants compared to term infants in childhood [13-15]. Some authors have evaluated renal function using Cystatin c levels and have found that extremely low birthweight infants have higher levels when compared to term infants at a mean chronological age of 6.7 years, and ages 7 - 11 years, respectively [16,17].

Evaluation of both renal growth and function, and availability of renal data in 70% of infants approached for the study are the main strengths of this study. Cross-sectional design and estimation of renal function by creatinine levels renal growth only by renal length (unlike renal volume), and lack of data on blood pressures are the main limitations.

Preterm infants at 12 to 18 months of corrected age have reduced renal growth and lower kidney function. Compared with AGA preterm infants, SGA preterm infants are at an increased risk for impaired renal function and poor renal growth. All preterm infants and more so the SGA preterm infants should be tracked for development of chronic kidney disease in adolescence and adult life.

WHAT THIS STUDY ADDS?

- Preterm infants, especially preterm small-for-gestational age infants, are at an increased risk of poor renal growth and impaired renal function.

Ethical approval: Institutional Ethics Committee of Fernandez Hospital; No. 19/20016 dated June 27, 2016.

Contributors: KVR: concept, study design, data collection, written the manuscript; DP: data collection; DM: performed Renal ultrasound for all children; MS, SM: reviewed the manuscript.

Funding: None; *Competing interest:* None stated.

REFERENCES

1. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes – A global concern. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:135-49.
2. Stelloh C, Allen KP, Mattson DL, Lerch-Gaggl A, Reddy S, El-Meanawy A. Prematurity in mice leads to reduction in nephron number, hypertension, and proteinuria. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2012;159:80-9.
3. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, *et al.* Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:248-61.
4. Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:142-8.
5. Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, Damgaard IN, Mau Kai C, Olgaard K, *et al.* Impaired kidney growth in low-birth-weight children: Distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int.* 2005;68:731-40.
6. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol.* 2014;41:487-502.
7. Moore JF, Sharer JD. Methods for quantitative creatinine determination. *Curr Protoc Hum Genet.* 2017;93:A.30.1-A.30.7.
8. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, *et al.* New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:629-37.
9. Otiv A, Mehta K, Ali U, Nadkarni M. Sonographic measurement of renal size in normal Indian children. *Indian Pediatr.* 2012;49:533-6.
10. Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteijn EM. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:2107-13.
11. Hotoura E, Argyropoulou M, Papadopoulou F, Giapros V, Drougia A, Nikolopoulos P, *et al.* Kidney development in the first year of life in small-for-gestational-age preterm infants. *Pediatr Radiol.* 2005;35:991-4.
12. Rodríguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:579-84.
13. Rakow A, Johansson S, Legnevall L, Sevastik R, Celsi G, Norman M, *et al.* Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1309-15.
14. Vanpée M, Blennow M, Linné T, Herin P, Aperia A. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr.* 1992;121:784-8.
15. Zaffanello M, Brugnara M, Bruno C, Franchi B, Talamini G, Guidi G, *et al.* Renal function and volume of infants born with a very low birth-weight: A preliminary cross-sectional study. *Acta Paediatr.* 2010;99:1192-8.
16. Kwinta P, Klimek M, Drozd D, Grudzień A, Jaga M, Zasada M, *et al.* Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:1095-103.
17. Starzec K, Klimek M, Grudzień A, Jaga M, Kwinta P. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:2119-26.