

Julie R. Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh, Franz Schaefer

*w imieniu Komitetu Zarządzającego Światowego Dnia Nerek**
*on behalf of the World Kidney Day Steering Committee**

Received: 14.10.2015

Accepted: 16.11.2015

Published: 31.03.2016

Jak zapobiec odległym następstwom choroby nerek z okresu dzieciństwa?

Averting the legacy of kidney disease – focus on childhood

Correspondence: World Kidney Day, International Society of Nephrology, in collaboration with International Federation of Kidney Foundation, Rues de Fabriques 1B, 1000, Brussels, Belgium, e-mail: myriam@worldkidneyday.org

* Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, William G. Couser, Timur Erk, Julie R. Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Charlotte Osafo, Miguel C. Riella, Luca Segantini, Elena Zakharova.

Adres do korespondencji: Światowy Dzień Nerek, Międzynarodowe Towarzystwo Nefrologiczne we współpracy z Międzynarodową Federacją Fundacji Nefrologicznych, Rues de Fabriques 1B, 1000, Bruksela, Belgia, e-mail: myriam@worldkidneyday.org

* Członkowie Komitetu Zarządzającego Światowego Dnia Nerek: Philip Kam-Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, William G. Couser, Timur Erk, Julie R. Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Charlotte Osafo, Miguel C. Riella, Luca Segantini, Elena Zakharova.

Streszczenie

W 2016 roku obchody Światowego Dnia Nerek koncentrują się na chorobach występujących u dzieci i zdarzeniach nawet z najwcześniejszego dzieciństwa, które mogą stać się podłożem przewlekłego schorzenia u dorosłych. U dzieci choroba nerek przybiera nieco inną formę niż u dorosłych – dużą grupę najmłodszych pacjentów stanowią ci z wadami wrodzonymi i genetycznymi układu moczowego, glomerulopatiami oraz (rzadziej) chorobami nerek na podłożu cukrzycy. U wielu dzieci z ostrym uszkodzeniem nerek pojawiają się następstwa w postaci nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek w późniejszym dzieciństwie albo wieku dorosłym. Wcześniejsze i stosunkowo małe noworodki cechują się podwyższonym ryzykiem wystąpienia przewlekłej choroby nerek w późniejszym życiu. Pacjentów z obciążonym wywiadem okolicy porodowym i dotyczącym wczesnego dzieciństwa należy ściśle monitorować w celu rozpoznania pierwszych oznak choroby i wdrożenia efektywnej profilaktyki lub leczenia. Możliwa jest skuteczna terapia przewlekłej choroby nerek u dzieci, które – jak wskazują badania – znacznie lepiej niż dorośli radzą sobie z uciążliwością leczenia nerkozastępczego, w tym programu dializ i przeszczepienia. Ponieważ dostęp do specjalistycznej opieki nefrologicznej nie jest jednolity, należy wdrożyć odpowiednie działania, aby zapewnić skuteczne leczenie wszystkim chorym dzieciom, bez względu na ich miejsce zamieszkania czy status ekonomiczny. Żywimy nadzieję, że Światowy Dzień Nerek pomoże w edukacji opinii publicznej, ustawodawców i pracowników służby zdrowia w zakresie potrzeb związanych z chorobą nerek występującą w dzieciństwie.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, nefrologia dziecięca, pediatria, wady wrodzone nerek i dróg moczowych (CAKUT), koncepcja zdrowia i rozwoju chorób

Abstract

World Kidney Day 2016 focuses on kidney disease in childhood and the antecedents of adult kidney disease that can begin in earliest childhood. Chronic kidney disease in childhood differs from that in adults, as the largest diagnostic group among children includes congenital anomalies and inherited disorders, with glomerulopathies and kidney disease in the setting of diabetes being relatively uncommon. In addition, many children with acute kidney injury will ultimately develop sequelae that may lead to hypertension and chronic kidney disease in later childhood or in adult life. Children born early or who are small-for date newborns have relatively increased risk for the development of chronic kidney disease later in life. Persons with a high-risk birth and early childhood history should be watched closely in order to help detect early signs of kidney disease in time to provide effective prevention or treatment. Successful therapy is feasible for advanced chronic kidney disease in childhood; there is evidence that children fare better than adults, if they receive kidney replacement therapy including dialysis and transplantation, while only a minority of children may require this ultimate intervention. Because there are disparities in access to care, effort is needed so that those children with kidney disease, wherever they live, may be treated effectively, irrespective of their geographic or economic circumstances. Our hope is that World Kidney Day will inform the general public, policy makers and caregivers about the needs and possibilities surrounding kidney disease in childhood.

Key words: chronic kidney disease, paediatric nephrology, paediatrics, congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), developmental origins of health and disease (DoHAD)

W każdym bowiem dorosłym mieszka dziecko, którym kiedyś był, a w każdym dziecku – dorosły, którym kiedyś będzie.

John Connolly, *Księga rzeczy utraconych*

WSTĘP

Jedenasty Światowy Dzień Nerek (11th World Kidney Day) będzie obchodzony 10 marca 2016 roku. To coroczne wydarzenie, sponsorowane przez Międzynarodowe Towarzystwo Nefrologiczne (*International Society of Nephrology*, ISN) i Międzynarodową Federację Fundacji Nefrologicznych (*International Federation of Kidney Foundations*, IFKF), jest skutecznym sposobem zwiększania świadomości opinii publicznej i ustawodawców w zakresie znaczenia i konsekwencji chorób nerek. W 2016 roku Światowy Dzień Nerek będzie poświęcony chorobom występującym w dzieciństwie i objawom pozwalającym podejrzewać ich rozwój u dorosłych.

U dzieci z ostrym uszkodzeniem nerek (*acute kidney injury*, AKI) – wynikającym z różnych schorzeń zasadniczych – mogą się ujawnić odległe następstwa, prowadzące do wystąpienia przewlekłej choroby nerek (PChN) po wielu latach⁽¹⁻⁴⁾. PChN w dzieciństwie, a także powikłania wielu innych schorzeń mogących negatywnie wpłynąć na czynność nerek nie tylko prowadzą do istotnej chorobowości i umieralności wśród dzieci, lecz także rzutują na późniejszy stan zdrowia pacjentów (ryc. 1). Zgony wśród dzieci spowodowane chorobami zakaźnymi są nierzadko związane z zaburzoną pracą nerek. Na przykład dzieci cierpiące na cholezę i inne choroby, w których przebiegu występuje biegunka,

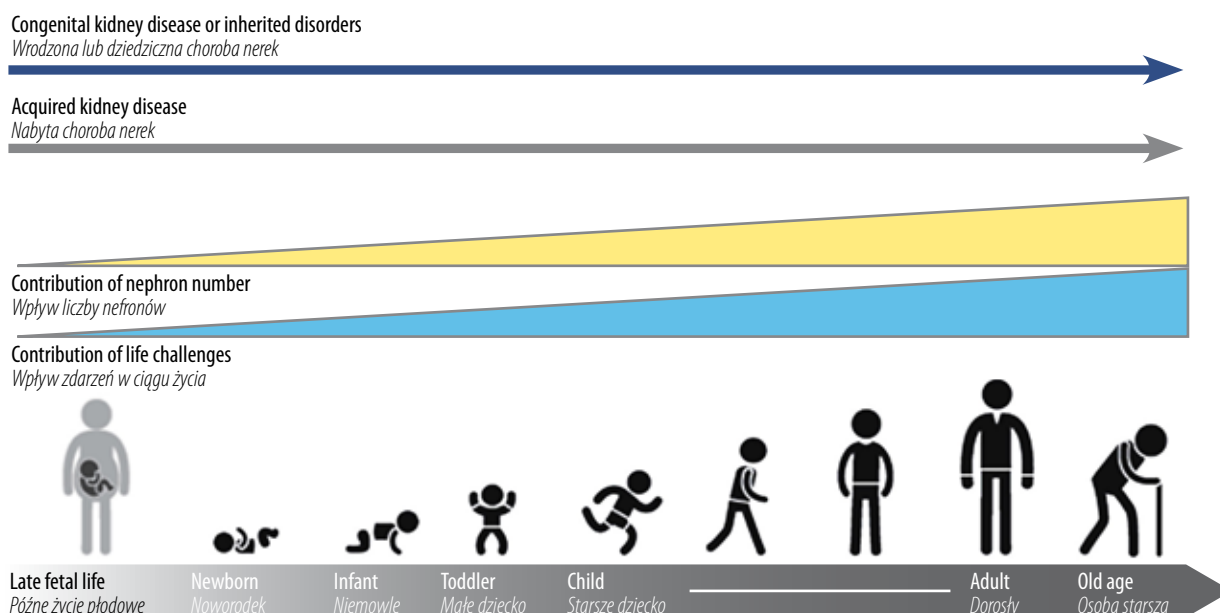
For in every adult there dwells the child that was, and in every child there lies the adult that will be.

John Connolly, *The Book of Lost Things*

INTRODUCTION AND OVERVIEW

The 11th World Kidney Day will be celebrated on March 10, 2016, around the globe. This annual event, sponsored jointly by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Federation of Kidney Foundations (IFKF), has become a highly successful effort to inform the general public and policy makers about the importance and ramifications of kidney disease. In 2016, World Kidney Day will be dedicated to kidney disease in childhood and the antecedents of adult kidney disease, which can begin in earliest childhood.

Children who endure acute kidney injury (AKI) from a wide variety of conditions may have long-term sequelae that can lead to chronic kidney disease (CKD) many years later⁽¹⁻⁴⁾. Furthermore, CKD in childhood, much of it congenital, and complications from the many non-renal diseases that can affect the kidneys secondarily, not only lead to substantial morbidity and mortality during childhood, but also result in medical issues beyond childhood (Fig. 1). Indeed, childhood deaths from a long list of communicable diseases are inextricably linked to kidney involvement. For example, children who succumb to cholera and other diarrheal infections often die, not from the infection, but because of AKI induced by volume depletion and shock. In addition, a substantial body of data indicates



Ryc. 1. Rodzaje i ryzyko wystąpienia chorób nerek zmieniają się w ciągu życia. Znaczenie liczby nefronów rośnie wraz z wiekiem, podobnie jak znaczenie zdarzeń, które mogą bezpośrednio wpływać na zdrowie nerek

Fig. 1. The types and risks of kidney disease change across the lifecycle. The contribution of nephron number increases over the life cycle, in concert with events that provide direct insults and challenges to kidney health

często umierają nie z powodu zakażenia, lecz wskutek AKI – indukowanego odwodnieniem, zmniejszeniem objętości płynów krążących w ustroju i wstrząsem. Ponadto wiele dowodów wskazuje na to, że nadciśnienie tętnicze, białkomocz i PChN u dorosłych to skutki zdarzeń z okresu dzieciństwa, w tym z życia płodowego i okresu noworodkowego (definicje wczesnych okresów życia – patrz tab. 1). Celem Światowego Dnia Nerek 2016 jest uświadomienie społeczeństwu, że choroba nerek u dorosłych dość często ma swoje źródła we wczesnych latach życia. Zrozumienie schorzeń i zdarzeń z tego okresu, które niosą za sobą wyższe ryzyko wystąpienia choroby nerek w wieku dorosłym, pozwala na identyfikację osób z grupy podwyższonego ryzyka i wczesną interwencję.

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania PChN i AKI u dzieci na całym świecie są ograniczone, jednak sytuacja się zmienia. PChN w dzieciństwie nie należy do częstych problemów – według różnych danych na przewlekłą chorobę nerek cierpi od 15 do 74,7 dzieci na milion⁽³⁾. Ta duża rozbieżność jest zrozumiała, ponieważ na dane dotyczące PChN wpływają czynniki regionalne i kulturowe, a także metody stosowane w ocenie częstości występowania schorzeń.

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) dodała niedawno choroby nefrologiczne i urologiczne do listy obserwowanych przyczyn zgonów, co z czasem stanie się cennym źródłem informacji (choć WHO nie udostępnia takich danych dla poszczególnych grup wiekowych)⁽⁵⁾. Bazy NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies)⁽⁶⁾, USRDS (U.S. Renal Data System)⁽⁷⁾ i EDTA⁽⁸⁾ zawierają informacje na temat ESRD (*end-stage renal disease*, schyłkowa niewydolność nerek) i częściowo PChN u dzieci. Również takie projekty, jak Italkid⁽⁹⁾, Chronic Kidney Disease in Children (CKiD)⁽¹⁰⁾, Global Burden of Disease Study 2013, oraz rejestry prowadzone w wielu krajach dostarczają ważnych danych – mimo to potrzebne są dalsze badania⁽¹¹⁾.

that hypertension, proteinuria and CKD in adulthood have childhood antecedents – from as early as *in utero* and perinatal life (see Tab. 1 for definitions of childhood). World Kidney Day 2016 aims to heighten general awareness that much adult renal disease is actually initiated in childhood. Understanding high-risk diagnoses and events that occur in childhood have the potential to identify and intervene pre-emptively in those people at higher risk for CKD during their lifetimes.

Worldwide epidemiologic data on the spectrum of both CKD and AKI in children are currently limited, though increasing in scope. The prevalence of CKD in childhood is rare – and has been variously reported at 15–74.7 per million children⁽³⁾. Such variation is likely because data on CKD are influenced by regional and cultural factors, as well as by the methodology used to generate them. The World Health Organization (WHO) has recently added kidney and urologic disease to mortality information tracked worldwide and should be a valuable source of such data over time – yet WHO does not post the information by age group⁽⁵⁾. Databases such as the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS)⁽⁶⁾ the U.S. Renal Data System (USRDS)⁽⁷⁾ and the European Dialysis and Transplant Association (EDTA) registry⁽⁸⁾ include data on paediatric end-stage renal disease (ESRD), and some on CKD. Projects such as the Italkid⁽⁹⁾ and Chronic Kidney Disease in Children (CKiD)⁽¹⁰⁾ studies, the Global Burden of Disease Study 2013, as well as registries that now exist in many countries provide important information, and more is required⁽¹¹⁾.

AKI may lead to CKD, according to selected adult population studies⁽¹²⁾. The incidence of AKI among children admitted to an intensive care unit varies widely – from 8% to 89%⁽¹⁾. The outcome depends on the available resources. The results from projects such as the Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology (AWARE) study, a 5-nation study of AKI in children

Okres okołoporodowy <i>Perinatal period</i>	Od zakończenia 22. tygodnia ciąży do 7. dnia życia popłodowego <i>22 completed weeks of gestation to day 7 of postnatal life</i>
Okres noworodkowy <i>Neonatal period</i>	Od urodzenia do 28. dnia życia <i>Birth to day 28 of postnatal life</i>
Okres niemowlęcy <i>Infancy</i>	Od urodzenia do 1. roku życia <i>Birth to 1 year of age</i>
Okres dzieciństwa <i>Childhood</i>	Od 1. do 10. roku życia <i>1 year of age to 10 years of age</i>
Okres dorastania <i>Adolescence</i>	Od 10. do 19. roku życia <i>10 years of age to 19 years of age</i>

Uwagi: Definicje zawarte w tabeli bazują na danych Światowej Organizacji Zdrowia. Okres okołoporodowy definiuje się jako okres od zakończenia 22. tygodnia ciąży do 7. dnia życia; okres noworodkowy trwa do 28. dnia życia; okres niemowlęcy to pierwszy rok życia; okres dzieciństwa trwa od 1. do 10. roku życia, a okres dorastania – od 10. do 19. roku życia. Definicje mogą się różnić w zależności od regionu geograficznego. Według niektórych klasyfikacji „młodzi ludzie” to osoby do 24. roku życia. W Stanach Zjednoczonych okres dzieciństwa jest rozumiany jako czas do ukończenia 21. roku życia.

Notes: The data in this table are as defined by the World Health Organization. The perinatal period is defined as 22 completed weeks of gestation to day 7 of life; the neonatal period as up to 28 days of life; infancy as up to 1 year of age; childhood as year 1 to 10; and adolescence from 10 years to age 19. There is variation worldwide in how these stages of early life are defined. Some would define “young people” as those age 24 or younger. In the United States, childhood is as a whole defined as going to age 21.

Tab. 1. Definicje wczesnych okresów życia

Tab. 1. Definitions of stages of early life

Jak wynika z badań prowadzonych w grupach osób dorosłych, AKI może prowadzić do PChN⁽¹²⁾. Częstość występowania AKI u dzieci przyjmowanych na oddziały intensywnej opieki medycznej waha się od 8% aż do 89%⁽¹⁾. Czekamy obecnie na rezultaty różnych badań, m.in. badania Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology (AWARE), dotyczącego dzieci z AKI i prowadzonego w pięciu krajach⁽¹³⁾. Badania jednośrodkowe i metaanalizy wskazują, że AKI i PChN stanowią mniejszość wśród rejestrowanych przypadków chorób nerek^(2,3). Jednak pogląd, zgodnie z którym choroba nerek w wieku dorosłym może się wywodzić z okresu dzieciństwa, staje się coraz powszechniejszy i lepiej uzasadniony.

SPECYFIKA CHOROBY NEREK U DZIECI

Stany chorobowe odpowiedzialne za PChN u dzieci znacząco różnią się od tych spotykanych u pacjentów dorosłych. Większość przypadków wiąże się bowiem z chorobami wrodzonymi lub dziedzicznymi. Do tej pory odkryto mutacje ponad 150 genów zmieniające rozwój nerek, funkcjonowanie kłębuszków lub kanalików⁽¹⁴⁾. Większość mutacji ujawnia się w okresie dzieciństwa, wiele prowadzi do postępującej postaci PChN. Wrodzone wady nerek i dróg moczowych (*congenital anomalies of the kidney and urinary tract*, CAKUT) odpowiadają za przeważającą część przypadków PChN u dzieci (tab. 2). Wśród tych wad wymienia się hipoplazję/dysplazję nerek i uropatię zaporową. Ważną podgrupą dysplazji nerek jest wielotorbielowatość, wywodząca się z wad genetycznych dotyczących rzęsek komórek nabłonkowych kanalików nerkowych. Wiele glomerulopatii wieku dziecięcego to skutek wad genetycznych lub nabytych podocytów – unikalnych komórek wyściełających naczynia włosowate kłębuszka nerkowego. Mniej częste, ale ważne przyczyny PChN wieku dziecięcego to dziedziczne choroby metaboliczne, np. hiperoksaluria i cystynoza lub atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, czyli mikroangiopatia zakrzepowa związana z genetycznymi zaburzeniami szlaku dopełniacza, krzepnięcia i szlaków metabolicznych.

Nie wiadomo, jak klasyfikować pacjentów pediatrycznych z przebyłym i rzekomo wyleczonym AKI. Otwarte pozostaje też pytanie, czy zaliczać do tej grupy dzieci z obciążonym wywiadem okołoporodowym, prawdopodobnie skutkującym stosunkowo niską liczbą nefronów.

Wśród dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek glomerulopatii spotyka się nieco częściej, a wady wrodzone – nieco rzadziej (tab. 2). Ma to związek z szybszą utratą czynnych nefronów przy schorzeniach kłębuszków nerkowych. Ostatnie badania sugerują, że łagodna postać CAKUT może w wielu przypadkach ulec progresji do ESRD w wieku dorosłym – najczęściej w czwartej dekadzie życia⁽¹⁵⁾.

Rodzaj i przebieg AKI i PChN w dzieciństwie oraz późniejszym życiu różnią się w zależności od kraju i regionu geograficznego. Śmiertelność spowodowana chorobą nerek jest wyższa w krajach rozwijających się – należy więc szukać rozwiązań problemu nierówności w opiece zdrowotnej

are awaited⁽¹³⁾. Single centre studies, as well as meta-analyses indicate that both AKI and CKD in children account for a minority of CKD worldwide^(2,3). However, it is increasingly evident that kidney disease in adulthood often springs from a childhood legacy.

SPECTRUM OF PAEDIATRIC KIDNEY DISEASES

The conditions that account for CKD in childhood, with a predominance of congenital and hereditary disorders, differ substantially from those in adults. To date, mutations in more than 150 genes have been found to alter kidney development or specific glomerular or tubular functions⁽¹⁴⁾. Most of these genetic disorders present during childhood, and many lead to progressive CKD. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) account for the largest category of CKD in children (Tab. 2) and include renal hypoplasia/dysplasia and obstructive uropathy. Important subgroups among the renal dysplasias are the cystic kidney diseases, which originate from genetic defects of the tubuloepithelial cells' primary cilia. Many paediatric glomerulopathies are caused by genetic or acquired defects of the podocytes, the unique cell type lining the glomerular capillaries. Less common but important causes of childhood CKD are inherited metabolic disorders such as hyperoxaluria and cystinosis, and atypical haemolytic uremic syndrome, a thrombotic microangiopathy related to genetic abnormalities of complement, coagulation, or metabolic pathways.

In various classifications, it is not clear how to categorise children who have suffered AKI and apparently recovered, or how and whether to include those children who have had perinatal challenges, likely resulting in a relatively low nephron number.

Among children with childhood-onset ESRD, glomerulopathies are slightly more and congenital anomalies less common (Tab. 2) due to the typically more rapid nephron loss in glomerular disease. However, recent evidence suggests that many patients with milder forms of CAKUT may progress to ESRD during adulthood, peaking in the fourth decade of life⁽¹⁵⁾.

There are national and regional differences in the types and course of both AKI and CKD during childhood and beyond. Death from kidney disease is higher in developing nations, and national and regional disparities in care and outcome must be addressed. Furthermore, access to care is variable, depending on the region, the country and its infrastructure. By focusing on kidney disease in childhood, cost-effective solutions may be reached, as treating disease early and pre-emptively may prevent later, more advanced CKD. Expectations depend on the availability of care and management. Treating children, even from infancy, who have AKI and CKD that requires renal replacement therapy (RRT) can be effective in mitigating the burden of kidney

PChN CKD		ESRD ESRD	
Etiologia <i>Aetiology</i>	Odsetek <i>Percentage range</i>	Etiologia <i>Aetiology</i>	Odsetek <i>Percentage range</i>
CAKUT	48–59%	CAKUT	34–43%
GN	5–14%	GN	15–29%
HN	10–19%	HN	12–22%
HUS	2–6%	HUS	2–6%
Wielotorbielowatość <i>Cystic</i>	5–9%	Wielotorbielowatość <i>Cystic</i>	6–12%
Niedokrwienie <i>Ischaemic</i>	2–4%	Niedokrwienie <i>Ischaemic</i>	2%

Do rzadkich przyczyn należą: wrodzony zespół nercycowy, choroby metaboliczne i cystynoza.

Różne przyczyny zależą od sposobu klasyfikacji poszczególnych jednostek chorobowych.

CAKUT – wrodzone wady nerek i dróg moczowych (*congenital anomalies of the kidney and urinary tract*); **GN** – kłębuszkowe zapalenie nerek (*glomerulonephritis*);

HN – nefropatia dziedziczna (*hereditary nephropathy*); **HUS** – zespół hemolityczno-mocznicy (*haemolytic uremic syndrome*).

Źródło: Harambat *et al.*⁽²⁾ Dane dotyczące PChN pochodzą z bazy NAPRTCS, rejestru włoskiego i rejestru belgijskiego. Dane na temat ESRD pochodzą z Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA), rejestru European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERA-EDTA), rejestru brytyjskiego i rejestru japońskiego.

Rare causes include congenital nephrotic syndrome, metabolic diseases, cystinosis.

Miscellaneous causes depend on how such entities are classified.

CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract; **GN** – glomerulonephritis; **HN** – hereditary nephropathy; **HUS** – haemolytic uremic syndrome.

Adapted from Harambat et al.⁽²⁾ CKD data are from NAPRTCS, the Italian Registry, and the Belgian Registry. ESRD data are from Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA), European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERA-EDTA) Registry, UK Renal Registry, and the Japanese Registry.

Tab. 2. Etiologia przewlekłej choroby nerek u dzieci

Tab. 2. Aetiology of chronic kidney disease in children

i odmiennych wyników leczenia. Podobnie dostęp do opieki lekarskiej zależy od regionu, kraju i jego infrastruktury. Dzięki zainteresowaniu chorobą nerek występującą w dzieciństwie można znaleźć rozwiązania kosztowo efektywne, np. wczesne wdrożenie leczenia zapobiega bardziej zaawansowanym postaciom PChN. Leczenie dzieci z AKI i PChN wymagających terapii nerkozastępczej (nawet od okresu niemowlęcego) może istotnie łagodzić obciążenie chorobą nerek w wieku dorosłym. Wymaga to jednak m.in. zasobów pozwalających na leczenie nerkozastępcze dzieci.

WRODZONA CHOROBA NEREK, KONCEPCJA ZDROWIA I ROZWOJU CHORÓB, PREDYSPOZYCJE DO CHOROBY NEREK I JEJ KONSEKWENCJE

W tych regionach świata, gdzie prenatalne badania ultrasonograficzne wykonuje się rutynowo, wady układu moczowego są w wielu przypadkach rozpoznawane jeszcze przed urodzeniem dziecka, co umożliwia wczesną interwencję. Jednak w większości regionów wady anatomiczne, w tym wady układu moczowego, wykrywa się znacznie później – dopiero po wystąpieniu objawów. W niektórych krajach prowadzi się badania przesiewowe w kierunku obecności białkomoczu, krwimoczu i zakażeń układu moczowego, ale nie ma powszechnego przekonania o skuteczności takich działań. Eksperci zgodnie uważają, że należy badać dzieci, u których prenatalne badania ultrasonograficzne wskazują na możliwe wady układu moczowo-płciowego, a także dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku choroby nerek, dzieci z niedoborem wzrostu i masy ciała oraz te z zakażeniem dróg moczowych w wywiadzie

disease in adulthood. Doing so requires resources that focus on the most expeditious and cost-effective ways to deliver acute RRT in childhood.

CONGENITAL KIDNEY DISEASE AND DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DISEASE, RENAL ENDOWMENT, AND IMPLICATIONS

In regions where antenatal foetal ultrasounds are routine, many children with urologic abnormalities are identified antenatally, which permits early intervention. However, in much of the world, children with structural abnormalities are not identified until much later, when symptoms develop. Although generalised screening for proteinuria, haematuria, and urinary tract infections are carried out in some countries and regions, there is a lack of consensus as to its effectiveness. However, there is general agreement that children with antenatal ultrasound studies that indicate possible genitourinary anomalies, children with a family history of kidney disease, and children with signs such as failure to thrive or a history of urinary tract infection, voiding dysfunction, or an abnormal appearing urine should be examined. Initial screening would include a focused physical examination and a urine dipstick, formal urinalysis, and a basic chemistry panel, followed by a more focused evaluation if indicated.

Depending on the diagnosis, definitive therapy may be indicated. However, the evidence that therapy will slow progression of CKD in childhood remains limited. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, antioxidants, and, possibly, dietary changes may

i zaburzeniami opróżniania pęcherza moczowego. Badania przesiewowe obejmowałyby ukierunkowane badanie fizykalne, test paskowy moczu lub ogólne badanie moczu i oznaczenie podstawowych parametrów biochemicznych, a następnie – jeśli to konieczne – dalsze, bardziej szczegółowe badania.

W zależności od rozpoznania można zalecić odpowiednią terapię. Jednak dowody na to, że leczenie spowolni progresję PChN w dzieciństwie, są ograniczone. Wskazane mogą być: stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny albo przeciwutleniaczy i – przypuszczalnie – zmiana diety. Co ważne, leczenie musi umożliwić odpowiedni wzrost i rozwój dziecka. Badanie Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) wykazało, że ścisła kontrola ciśnienia krwi opóźnia progresję PChN u dzieci bez względu na zasadniczą chorobę nerek⁽¹⁶⁾. Niektórzy pacjenci mogą wymagać leczenia nerkozastępczego już we wczesnym okresie niemowlęcym. Ostatnie dane uzyskane ze światowych rejestrów wskazują na dobre rokowanie, nawet gdy chory od urodzenia wymaga dializ^(2,17). Przeszczepienie nerki to zalecane leczenie nerkozastępcze u dzieci po 12. miesiącu życia. Wskaźniki przeżycia, a także wzrost i rozwój pacjenta są w takich przypadkach bardzo dobre.

Dysponujemy coraz większą liczbą dowodów na to, że PChN, która zaczyna się w dzieciństwie, przyspiesza rozwój chorób sercowo-naczyniowych i skracza życie. Oczekuje się, iż trwające duże badania prospektywne, takie jak Cardiovascular Comorbidity in Children with CKD (4C), odpowiedzą na pytania o przyczyny i skutki wczesnych chorób sercowo-naczyniowych u dzieci z PChN⁽¹⁸⁾.

Niezależnie od wrodzonych chorób nerek na późniejszy stan zdrowia mogą wpływać zdarzenia okołoporodowe – nawet jeśli w dzieciństwie nie wystąpiła jawna choroba nerek⁽¹⁹⁾. Wydaje się, że osoby urodzone przedwcześnie znajdują się w grupie wyższego ryzyka rozwoju chorób nerek w późniejszym życiu. Potwierdzają to zarówno obserwacyjne badania kohortowe, jak i prace kazuistyczne. Obecnie udaje się uratować coraz wcześniej urodzone dzieci, również te, które przychodzą na świat na długo przed zakończeniem procesu nefrogenyzy⁽²⁰⁾. Ograniczone dane wskazują, że na oddziałach intensywnej terapii noworodka dzieci otrzymują wiele leków nefrotoksycznych; pacjenci, którzy umierają, mają mniej kłębuszków nerkowych, a istniejące kłębuszki są większe⁽²¹⁾. Ponadto dzieci opuszczające oddział wykazują cechy upośledzenia czynności nerek, niekiedy jedynie subtelne⁽²²⁾. Jeszcze bardziej alarmujące są dane epidemiologiczne wskazujące na to, że dzieciom urodzonym w terminie, ale ze stosunkowo niską masą urodzeniową może zagrażać wystąpienie nadciśnienia tętniczego, albuminurii i PChN w późniejszym życiu⁽²³⁾. Takie osoby w wieku dorosłym mogą mieć mniej nefronów, a tym samym być bardziej podatne na choroby serca i nerek.

Ponieważ tegoroczny Światowy Dzień Nerek skupia się na problemach zdrowotnych dzieci, należy zaznaczyć, że ważne jest kontrolowanie czynności nerek i ciśnienia krwi

be indicated, depending on the diagnosis. However, dietary changes need to permit adequate growth and development. The Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) trial provided evidence that strict blood pressure control retards progression of CKD in children irrespective of the type of underlying kidney disease⁽¹⁶⁾.

Some very young children may require RRT in early infancy. Recent data pooled from registries worldwide indicate good survival, even when dialysis is required from neonatal age^(2,17). Kidney transplantation, the preferred RRT in children, is generally suitable after 12 months of age, with excellent patient and allograft survival, growth, and development.

Evidence is accumulating that childhood-onset CKD leads to accelerated cardiovascular morbidity and shortened life expectancy. Ongoing large prospective studies such as the Cardiovascular Comorbidity in Children with CKD (4C) study are expected to inform about the causes and consequences of early cardiovascular disease in children with CKD⁽¹⁸⁾.

In addition to those children with congenital kidney disease, it is now known that perinatal events may affect future health in the absence of evident kidney disease in early life⁽¹⁹⁾. Premature infants appear to be particularly at risk for kidney disease long after they are born, based both on observational cohort studies, as well as on case reports. Increasingly premature infants survive, including many born well before nephrogenesis is complete⁽²⁰⁾. The limited data available indicate that in the process of neonatal intensive care unit care, such babies receive many nephrotoxins, and that those dying prior to discharge from the nursery have fewer and larger glomeruli⁽²¹⁾. Additionally, those surviving have evidence of renal impairment that may be subtle⁽²²⁾. Even more concerning, abundant epidemiologic data indicate that persons born at term but with relatively low birth weights may be at high risk for hypertension, albuminuria, and CKD in later life⁽²³⁾. When direct measurements are pursued, such persons, as adults, may have fewer nephrons, thus a low cardiorenal endowment.

In focusing on children for World Kidney Day, we would note that it is key to follow kidney function and blood pressure throughout life in those persons born early or small-for-dates. By doing so, and avoiding nephrotoxic medications throughout life, it may be possible to avert CKD in many people.

RESOURCES AND THERAPEUTICS FOR CHILDREN – DIFFERENCES FROM THERAPEUTICS IN ADULTS

Disparities exist in the availability of resources to treat AKI in children and young people; consequently, too many children and young adults in developing nations succumb if AKI occurs. To address the problem, the ISN has initiated

przez całe życie zarówno u osób urodzonych przedwcześnie, jak i w terminie, lecz z niską masą urodzeniową. Nie wykluczone, iż w ten sposób – a także dzięki unikaniu leków o działaniu nefrotoksycznym – w wielu przypadkach uda się uniknąć PChN.

OPCJE TERAPEUTYCZNE – RÓŻNICE MIĘDZY LECZENIEM DZIECI A LECZENIEM DOROSŁYCH

Między różnymi regionami świata istnieją dysproporcje w dostępie do leczenia AKI u dzieci i młodzieży. W krajach rozwijających się zbyt wiele dzieci umiera wskutek ostrego uszkodzenia nerek. W celu rozwiązania tego problemu ISN rozpoczęło Program Ratowania Młodego Życia (*Saving Young Lives Project*), którego celami są zarówno zapobieganie AKI za pomocą szybko wdrożonego leczenia zakażeń i/lub podania płynów oraz elektrolitów, jak i doraźne leczenie AKI. Program – prowadzony w Afryce Subsaharyjskiej i Azji Południowo-Wschodniej – w którym uczestniczą cztery fundacje nefrologiczne (Międzynarodowe Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej, *International Pediatric Nephrology Association*, IPNA; ISN; Międzynarodowe Towarzystwo Dializy Otrzewnowej, *International Society for Peritoneal Dialysis*, ISPD; Fundacja Zrównoważonej Opieki Nefrologicznej, *Sustainable Kidney Care Foundation*, SKCF), skupia się na tworzeniu i utrzymaniu placówek, gdzie leczy się AKI i prowadzi doraźne dializy otrzewnowe. Inicjatywa jest powiązana z projektem ISN „0 przed 25” – zakładającym, że do 2025 roku uda się wyeliminować śmiertelność z powodu ostrego uszkodzenia nerek, któremu można zapobiec. W związku z przewagą chorób wrodzonych i uwarunkowanych genetycznie możliwości leczenia dzieci z PChN były w przeszłości ograniczone do kilku chorób immunologicznych. Dopiero niedawno postęp dotyczący leków (w połączeniu z wiedzą genetyczną i rozwojem diagnostyki) pozwolił na przezwycięzenie długotrwałego „nihilizmu terapeutycznego” w nefrologii dziecięcej. Przykładowo atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, przez lata uznawany za podstępny, cechujący się wysokim ryzykiem progresji do ESRD i nawrotu po przeszczepieniu nerki, okazał się chorobą wyleczalną – dzięki pojawieniu się przeciwciał monoklonalnych, które selektywnie blokują aktywację C5⁽²⁴⁾. Innym przykładem jest stosowanie antagonisty receptora wazopresyny w celu opóźnienia wzrostu torbieli i zachowania czynności nerek w wielotorbielowości⁽²⁵⁾. Ponadto waptany, których skuteczność w leczeniu dorosłych z wielotorbielowością nerek dziedziczną autosomalnie dominującą została już udowodniona, są obiecujące również w leczeniu recesywnej postaci choroby, często występującej i postępującej do ESRD w wieku dziecięcym. Jednak w skali globalnej korzyści dla pacjentów wynikające z przełomu w badaniach farmakologicznych są ograniczone przez olbrzymie koszty nowych leków. Głównym celem nefrologii dziecięcej na kilka następnych lat jest zatem poszukiwanie innowacyjnych terapii rzadkich chorób w granicach możliwości finansowych.

the Saving Young Lives Project, which aims both to prevent AKI with prompt treatment of infection and/or delivery of appropriate fluid and electrolyte therapy, and to treat AKI when it occurs. This ongoing project in Sub-Saharan Africa and South East Asia, in which 4 kidney foundations participate equally (*International Pediatric Nephrology Association* – IPNA; ISN; *International Society for Peritoneal Dialysis* – ISPD; *Sustainable Kidney Care Foundation* – SKCF), focuses on establishing and maintaining centres for the care of AKI, including the provision of acute peritoneal dialysis. It links with the ISN’s 0 by 25 project, which calls on members to ensure by 2025 that nobody dies from preventable and acute kidney injury.

In view of the preponderance of congenital and hereditary disorders, therapeutic resources for children with CKD have historically been limited to a few immunological conditions. Very recently, progress in drug development in concert with advances in genetic knowledge and diagnostic capabilities has begun to overcome the longstanding “therapeutic nihilism” in paediatric kidney disease. Atypical haemolytic uremic syndrome, long considered ominous, with a high likelihood of progression to ESRD and post-transplantation recurrence, has turned into a treatable condition – with the advent of a monoclonal antibody that specifically blocks C5 activation⁽²⁴⁾. Another example is the use of vasopressin receptor antagonists to retard cyst growth and preserve kidney function in polycystic kidney disease⁽²⁵⁾. First proven efficacious in adults with autosomal dominant polycystic kidney disease, therapy with vaptans holds promise also for the recessive form of the disease, which presents and often progresses to ESRD during childhood.

However, patient benefit from pharmacological research breakthroughs is jeopardised on a global scale by the enormous cost of some of the new therapeutic agents. The quest for affordable innovative therapies for rare diseases will be a key issue in paediatric nephrology in the years to come.

The identification of children likely to benefit from novel therapeutic approaches will be greatly facilitated by the development of clinical registries that inform about the natural disease course, including genotype-phenotype correlations. Apart from disease-specific databases, there is also a need for treatment-specific registries. These are particularly relevant in areas where clinical trials are difficult to perform due to small patient numbers and lacking industry interest, as well as for therapies in need of global development or improvement. For instance, there is currently a large international gradient in the penetration and performance of paediatric dialysis and transplantation. Whereas paediatric patient and technique survival rates are excellent and even superior to those of adults in many industrialised countries, it is estimated that almost one-half of the world’s childhood population is not offered chronic RRT at all. Providing access to RRT for all children will be a tremendous future challenge. To obtain reliable information on the

W kwalifikacji dzieci, które mogłyby skorzystać z nowych opcji leczenia, w znacznym stopniu pomoże rozwój rejestrów klinicznych informujących o naturalnym przebiegu choroby, w tym o korelacjach między genotypem a fenotypem. Oprócz baz danych dotyczących konkretnych chorób powinny istnieć rejestry oparte na konkretnych programach leczenia. Takie bazy byłyby szczególnie pomocne w przypadku braku możliwości przeprowadzenia badań klinicznych, a także w przypadku terapii wymagających udoskonalenia. Przykładowo: dostępność dializ i transplantacji w pediatrii znacząco różni się w zależności od regionu. Podczas gdy w wielu zindustrializowanych krajach przeżycie pacjentów pediatrycznych i wyniki ich leczenia są doskonałe (nawet lepsze niż u dorosłych), prawie połowa dzieci na świecie nie ma dostępu do terapii nerkozastępczej. Poprawa tego dostępu jest ogromnym wyzwaniem. W celu uzyskania miarodajnych danych demograficznych i odnoszących się do wyników leczenia nerkozastępczego w pediatrii IPNA wkrótce znacznie prowadzić globalny rejestr populacyjny. Jeśli przedsięwzięcie to odniesie sukces, rejestr może stać się wzorem dla twórców innych globalnych baz danych.

PROCES PRZEJŚCIA OD OPIEKI PEDIATRYCZNEJ DO OPIEKI NAD PACJENTEM DOROSŁYM

Przejście od opieki nad pacjentem młodocianym do opieki nad osobą dorosłą jest momentem krytycznym zarówno dla chorych, jak i dla lekarzy. Zmianie opieki zbyt często towarzyszy nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich przez młodych pacjentów z przewlekłymi chorobami^(26–28). Dlatego też muszą powstać dobrze zdefiniowane i zwalidowane procedury oraz wiarygodne wytyczne.

Proces zmiany opieki z pediatrycznej na opiekę nad pacjentem dorosłym powinien przebiegać stopniowo. Należy go odróżnić od zwykłego przeniesienia, często oznaczającego gwałtowną i mechaniczną zmianę miejsca. Omawiany proces powinien się rozpoczynać z kilkumiesięcznym, a nawet kilkuletnim wyprzedzeniem. Głównymi celami są tutaj wzmocnienie relacji i zindywidualizowanie planu opieki w nowym miejscu – dzięki temu pacjent poczuje się na tyle swobodnie, by przyznać się lekarzowi do ewentualnych zaniedbań i nieprzestrzegania zaleceń w procesie terapeutycznym.

W planie zmiany opieki trzeba uwzględnić fakt, że dojrzałość emocjonalna dzieci z chorobą nerek może istotnie się różnić. W okresie przejściowym ważna jest ocena struktury rodziny oraz czynników kulturowych, społecznych i finansowych, w tym realistyczna ocena obciążenia opieki zdrowotnej⁽⁴⁾. Odpowiedni czas i forma przeniesienia opieki także są różne w zależności od pacjenta i placówki. Dlatego elastyczne podejście – bez ustalonej daty, a nawet bez określonej formy – wydaje się potencjalnie korzystniejsze.

Co ważne, w czasie kryzysu (zaostrzenia lub progresji choroby, niestabilności w rodzinie czy społeczeństwie) może zaistnieć konieczność opóźnienia bądź zatrzymania okresu przejściowego albo nawet powrotu do wcześniejszej opieki. W ostatnio uzgodnionym wspólnym stanowisku ISN i IPNA zaproponowano

demographics and outcomes of paediatric RRT, the IPNA is about to launch a global population-based registry. If successful, the IPNA RRT registry might become a role model for global data collection.

TRANSITION FROM PAEDIATRIC TO ADULT CARE

Transition of care for adolescents with kidney disease into an adult setting is critical both for patients and their caregivers. Non-adherence is a too-frequent hallmark of transition from paediatric to adult care for young patients with chronic disease states^(26–28). Hence, considered steps combined with systematically defined procedures supported by validated pathways and credible guidelines must be in place to ensure successful outcomes.

In the process of change from paediatric to adult care “transition,” which should occur gradually, must be distinguished from “transfer,” which is often an abrupt and mechanistic change in provider setting. Introducing the concept of transition should be pre-emptive, starting months to years prior to the targeted time, as children move into adolescence and adulthood. The ultimate goal is to foster a strong relationship and individualised plan in the new setting that allows the patient to feel comfortable enough to report non-adherence and other lapses in care.

A transition plan must recognise that the emotional maturity of children with kidney disease may differ widely. Assessment of the caregiver and the family structure as well as cultural, social, and financial factors at the time of transition are key, including a realistic assessment of caregiver burden⁽⁴⁾. The appropriate timing and format of transition may vary widely among different patients and in different settings; therefore, a flexible process without a set date and even without a delineated format may be preferred.

Importantly, transition may need to be slowed, paused or even reversed temporarily during crises such as disease flares or progression, or if family or societal instability occurs. A recent joint consensus statement by the ISN and IPNA proposed steps consistent with the points just outlined, aiming to enhance the transition of care in kidney disease in clinical practice^(29,30).

CALL FOR GENERATING FURTHER INFORMATION AND ACTION

Given vulnerabilities of children with kidney disease including impact on growth and development and future life as an adult, and given the much greater proportion of children in developing nations facing resource constraints educating everyone involved is imperative in order to realign communications and actions^(31,32). These efforts should foster regional and international collaborations and exchange of ideas among local kidney foundations, professional societies, other not-for-profit organisations, and states and governments, so as to help empower all stakeholders to

postępowanie zmierzające do usprawnienia procesu przeniesienia opieki nad pacjentem z chorobą nerek^(29,30).

WEZWANIE DO PODJĘCIA DZIAŁAŃ I POZYSKANIA DALSZYCH INFORMACJI

Ponieważ choroba nerek wpływa na wzrost i rozwój dzieci, a także na późniejsze życie pacjenta, należy zauważyć, że duża część nieletnich chorych w krajach rozwijających się musi stawić czoło ograniczeniom w dostępie do leczenia. Edukowanie wszystkich osób związanych z tym problemem ma kluczowe znaczenie dla wznowienia dyskusji i podjęcia działań^(31,32). Takie postępowanie powinno sprzyjać współpracy regionalnej i międzynarodowej oraz umożliwić wymianę informacji między lokalnymi fundacjami nefrologicznymi, towarzystwami, innymi organizacjami non profit, jak również samorządami i rządami. Chodzi o to, by zachęcić wszystkie bezpośrednio zainteresowane strony do starań o poprawę zdrowia i jakości życia dzieci z chorobami nerek. Do niedawna oficjalne stanowisko WHO dotyczące chorób niezakaźnych obejmowało choroby sercowo-naczyniowe, nowotwory, cukrzycę i przewlekłe schorzenia układu oddechowego, ale nie uwzględniało chorób nerek^(33,34). Na szczęście, częściowo dzięki globalnej kampanii prowadzonej przez ISN, w politycznej deklaracji w sprawie zapobiegania chorobom niezakaźnym i ich zwalczania przyjętej w 2011 roku podczas szczytu Organizacji Narodów Zjednoczonych wspomniano o chorobie nerek (w punkcie 19)⁽³⁵⁾. Lepsza edukacja i zwiększanie świadomości w zakresie chorób nefrologicznych, szczególnie tych występujących u dzieci, są zgodne z celami WHO dotyczącymi obniżenia śmiertelności spowodowanej chorobami niezakaźnymi. Cele te są realizowane przez wdrażanie dziesięcioletnich programów w poszczególnych populacjach. Programy koncentrują się na zmianie stylu życia (zaprzestanie palenia tytoniu, zmniejszenie spożycia soli i alkoholu, kontrola kaloryczności posiłków) oraz prowadzeniu skutecznych badań (w tym kontroli ciśnienia krwi, poziomu cholesterolu i glukozy). Trzeba wznowić i poszerzyć wielodyscyplinarną współpracę skupioną na wczesnym rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek u dzieci. Problematyka chorób nerek jest mniej obecna w debacie publicznej niż zagadnienia związane z innymi chorobami niezakaźnymi, takimi jak cukrzyca, nowotwory i schorzenia układu sercowo-naczyniowego, które mają – jak się wydaje – większe implikacje dla zdrowia publicznego. Należy jednak intensyfikować działania edukacyjne i zwiększające świadomość w zakresie nakładających się na siebie schorzeń. Mowa tu o powiązaniu chorób serca z zaburzeniami pracy nerek, a także o PChN i ESRD oraz roli schorzeń nerek jako czynników ryzyka innych chorób niezakaźnych. W osiągnięciu tych celów mogą pomóc raporty, oficjalne stanowiska i prace pogładowe przygotowywane przez ekspertów światowej klasy⁽³⁶⁾.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

improve the health, well-being, and quality of life of children with kidney diseases and to ensure their longevity into adulthood.

Until recently, however, the WHO consensus statement on non-communicable diseases (NCDs) included cardiovascular disease, cancer, diabetes, and chronic respiratory disease, but not kidney disease^(33,34). Fortunately, due, in part, to a global campaign led by the ISN, the Political Declaration on NCDs from the U.N. Summit in 2011 mentioned kidney disease under Item 19⁽³⁵⁾.

Increasing education and awareness about renal diseases in general and kidney disease in childhood in particular is consistent with the objectives of the WHO to reduce mortality from NCD with a 10-year target population level initiatives focusing on changes in lifestyle (including tobacco use reduction, salt intake control, dietary energy control, and alcohol intake reduction) and effective interventions (including blood pressure, cholesterol, and glycaemic control). Heightened efforts are needed to realign and expand these multidisciplinary collaborations with more effective focus on early detection and management of kidney disease in children. Whereas the issues related to kidney disease may be overshadowed by other NCDs with apparently larger public health implications such as diabetes, cancer, and cardiovascular diseases, our efforts should also increase education and awareness on such overlapping conditions as cardiorenal connections, the global nature of the CKD and ESRD as major NCDs, and the role of kidney disease as the multiplier disease and confounder for other NCDs. White papers including consensus articles and blueprint reviews by world class experts can serve to enhance these goals⁽³⁶⁾.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

1. Goldstein SL: Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purif* 2012; 33: 131–137.
2. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ *et al.*: Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 363–373.
3. Warady BA, Chadha V: Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1999–2009.
4. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M *et al.*: Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1006–1015.
5. Health statistics and information systems: Estimates for 2000–2012. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
6. NAPRTCS Annual Reports. Available from: <https://web.emmes.com/study/ped/annrpt/annrpt.html>.
7. Saran R, Li Y, Robinson B *et al.*: US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2015; 66 (Suppl 1): Svii.
8. ESPN/ERA-EDTA Registry, European Registry for Children on Renal Replacement Therapy. Available from: <http://www.espn-reg.org/index.jsp>.
9. Ardissino G, Daccò V, Testa S *et al.*: Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 2003; 111: e382–e387.
10. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J *et al.*: CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 1002–1011.
11. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
12. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR: Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012; 81: 442–448.
13. Basu RK, Kaddourah A, Terrell T *et al.*: Prospective Pediatric AKI Research Group (ppAKI): Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2015; 16: 24.
14. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O *et al.*: Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013; 382: 158–169.
15. Wuhl E, van Stralen KJ, Verrina E *et al.*: Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 67–74.
16. ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, Picca S *et al.*: Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361: 1639–1650.
17. van Stralen KJ, Borzych-Dużalka D, Hataya H *et al.*: ESPN/ERA-EDTA registry; IPPN registry; ANZDATA registry; Japanese RRT registry: Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int* 2014; 86: 168–174.
18. Querfeld U, Anarat A, Bayazit AK *et al.*; 4C Study Group: The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) study: objectives, design, and methodology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1642–1648.
19. Hoy WE, Ingelfinger JR, Hallan S *et al.*: The early development of the kidney and implications for future health. *J Dev Orig Health Dis* 2010; 1: 216–233.
20. Flynn JT, Ng DK, Chan GJ *et al.*: Chronic Kidney Disease in Children Study: The effect of abnormal birth history on ambulatory blood pressure and disease progression in children with chronic kidney disease. *J Pediatr* 2014; 165: 154–162e1.
21. Rodriguez MM, Gómez AH, Abitbol CL *et al.*: Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 17–25.
22. Abitbol CL, Bauer CR, Montané B *et al.*: Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 887–893.
23. Hodgins JB, Rasoulopour M, Markowitz GS *et al.*: Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 71–76.
24. Verhave JC, Wetzels JF, van de Kar NC: Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 Suppl 4: iv131–iv141.
25. Torres VE: Vasopressin receptor antagonists, heart failure, and polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2015; 66: 195–210.
26. Jarzembowski T, John E, Panaro F *et al.*: Impact of non-compliance on outcome after pediatric kidney transplantation: an analysis in racial subgroups. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 367–371.
27. Watson AR: Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 469–472.
28. Aujoulat I, Decache A, Charles AS *et al.*: Non-adherence in adolescent transplant recipients: the role of uncertainty in health care providers. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 148–156.
29. Watson AR, Harden PN, Ferris ME *et al.*; International Society of Nephrology; International Pediatric Nephrology Association: Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int* 2011; 80: 704–707.
30. Watson AR, Harden P, Ferris M *et al.*: Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1753–1757.
31. Gallieni M, Aiello A, Tucci B *et al.*: The burden of hypertension and kidney disease in Northeast India: the Institute for Indian Mother and Child noncommunicable diseases project. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 320869.
32. White A, Wong W, Sureshkumar P *et al.*: The burden of kidney disease in indigenous children of Australia and New Zealand, epidemiology, antecedent factors and progression to chronic kidney disease. *J Paediatr Child Health* 2010; 46: 504–509.
33. Zarocostas J: Need to increase focus on non-communicable diseases in global health, says WHO. *BMJ* 2010; 341: c7065.
34. Gulland A: WHO agrees to set up body to act on non-communicable diseases. *BMJ* 2013; 346: f3483.
35. Feehally J: Chronic kidney disease: Health burden of kidney disease recognized by UN. *Nat Rev Nephrol* 2011; 8: 12–13.
36. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S *et al.*: The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011; 80: 1258–1270.