

Magda Fliszkiewicz, Andrzej Kulesza, Mariusz Niemczyk

Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Leczenie autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek — aktualny stan wiedzy

Treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease — current status

ABSTRACT

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common genetically determined kidney disease, with an incidence of 1:1000 births. 10% of end stage renal disease that require renal replacement therapy is caused by ADPKD. The

aim of this paper is to review current status of treatment and management of ADPKD patients.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 1, 10–15

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease, drug therapy, tolvaptan, end stage renal disease, arterial hypertension, renal replacement therapy

▶▶ ADPKD jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą nerek, występującą z częstością 1:1000 urodzeń ◀◀

WSTĘP

Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD, *autosomal dominant polycystic kidney disease*) jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą nerek, występującą z częstością 1:1000 urodzeń. Przyjmuje się, że 10% osób poddanych leczeniu nerkozaścępczemu z powodu schyłkowej niewydolności nerek choruje na ADPKD. Choroba zwykle zostaje rozpoznana między 10. a 30. rokiem życia. Poza torbielami zarówno w korze, jak i rdzeniu nerki choroba może się przejawiać zmianami w innych narządach w postaci torbieli wątroby, trzustki, pęcherzyków nasieniowych oraz tętniaków podstawy mózgu [1]. Wśród chorych częściej niż w populacji ogólnej występuje wypadanie płotka zastawki mitralnej. Celem niniejszej pracy jest omówienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego leczenia oraz postępowania z chorymi na ADPKD.

PATOFIZJOLOGIA ADPKD

U podłoża choroby leży mutacja genów PKD 1 (typ I ADPKD) lub PKD 2 (typ II ADPKD), kodujących — odpowiednio — polycystynę 1 (PC1) lub polycystynę 2 (PC2). Za 85% przypadków ADPKAD odpowiada ponad 100 różnych mutacji genu *PKD 1*; pozostałe przypadki dotyczą mutacji w obrębie genu *PKD 2*. PC1 jest białkiem transbłonowym odpowiedzialnym za adhezję międzykomórkową poprzez tworzenie kompleksu z kadheryną E, aktywację innych białek, w tym polycystyny 2 oraz białka G, a także hamowanie szlaku kinazy mTOR, odpowiedzialnego za proliferację [2]. PC2 jest nieselektywnym kanałem wapniowym. Nie jest jednak jasne, czy do bezpośredniej aktywacji PC2 dochodzi na skutek interakcji z PC1, przyłączenia jonów wapnia czy fosforylacji. Udowodniono natomiast, że mutacja zarówno PC1, jak i PC2 prowadzi do

Adres do korespondencji:

lek. Magda Fliszkiewicz
Klinika Immunologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych WUM
ul. Nowogrodzka 59,
02–006 Warszawa
tel.: 22 502 16 41, faks: 22 502 21 27
e-mail:
magda.m.fliszkiewicz@gmail.com

zmniejszenia napływu jonów wapnia do cytoplazmy [3]. W prawidłowych warunkach jony wapnia powodują hamowanie cykazy adenylowej 6 oraz pobudzenie fosfodiesterazy 1, a co za tym idzie — obniżenie stężenia cyklicznego adenozyonomonofosforanu (cAMP) w komórce. Niskie stężenie cAMP hamuje aktywność kinaz odpowiedzialnych za proliferację komórek [4]. Na skutek mutacji PC1 lub PC2 stężenie cAMP w komórce jest wysokie, nie ma więc kontroli nad proliferacją. Jak wspomniano, PC1 aktywuje transbłonowe białko G, które także hamuje cyklazę adenylową. Na skutek mutacji ten proces również jest zaburzony, co dodatkowo wpływa na wzrost stężenia cAMP w komórce. Ponadto, wysokie stężenie cAMP w komórce powoduje zwiększenie gęstości receptorów dla śródbłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) w błonie komórkowej i na drodze aktywacji białek Ras i Raf prowadzi do proliferacji [5]. Dodatkowo wykazano, że u chorych na ADPKD zwiększone są ekspresja i aktywność receptorów dla wazopresyny V2, które istotnie wpływają na progresję choroby, m.in. poprzez zwiększanie stężenia komórkowego cAMP [6].

POTENCJALNE LECZENIE CELOWANE

Ostatni patomechanizm, dotyczący receptorów wazopresyny V2, wydaje się najprostszy do zahamowania poprzez przyjmowanie zwiększonej ilości płynów, co skutkowałoby zmniejszeniem wydzielania wazopresyny i tym samym obniżeniem wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP. Jednak w badaniach klinicznych przeprowadzonych w Japonii [7] oraz w Stanach Zjednoczonych [8] nie stwierdzono uchwytanych korzyści wynikających z większego przyjmowania płynów przez chorych z ADPKD.

Ponadto mechanizm ten wydaje się najbardziej obiecujący pod względem możliwości jego zahamowania poprzez leczenie farmakologiczne. Tolwaptan jest selektywnym antagonistą receptorów V2 w cewce zbiorczej nefronu. Blokowanie receptorów V2 powoduje zmniejszenie reabsorpcji wody poprzez obniżenie ekspresji akwaporyn w błonie cewki zbiorczej. Skutkiem tego jest zwiększone wydalanie wody, bez klinicznie istotnej utraty elektrolitów. Obecnie tolwaptan stosuje się w przypadku objawowej, ciężkiej hiponatremii, a także w przypadku zespołu niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*). Przełomowe mogą się okazać

wyniki badania klinicznego III fazy TEMPO 3:4 (*Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes*) [9]. Do badania tego, które zakończono w 2013 roku, włączono 1445 pacjentów ze 131 ośrodków. Obserwację prowadzono przez 3 lata, udowodniając skuteczność tolwaptanu w hamowaniu progresji ADPKD w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo. W badanej grupie przyrost całkowitej objętości nerki wynosił 2,8% na rok w porównaniu z 5,5% w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Tolwaptan okazał się również skuteczny w spowalnianiu utraty funkcji nerek. Obniżenie szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) w grupie badanej wynosiło 2,72 ml/min/m² na rok, w grupie kontrolnej zaś 3,70 ml/min/m² na rok [10, 11]. W związku z powyższymi wynikami w maju 2015 roku Europejska Agencja ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zezwoliła na używanie tolwaptanu w leczeniu ADPKD u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 1–3 w chwili włączenia leczenia oraz udokumentowanym szybkim przebiegiem choroby [12]. Jednak amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) odmówiła rejestracji tego leku ze względu na niewielką liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu u chorych w późniejszym stadium ADPKD [10]. Tolwaptan jest lekiem dobrze tolerowanym, jednak podczas terapii należy monitorować aktywność aminotransferaz. Ponadto jego przyjmowanie powoduje wzmożone uczucie pragnienia oraz poliurię. Chorzy na cukrzycę powinni częściej monitorować glikemię, gdyż tolwaptan może wykazywać działanie hiperglikemizujące [12]. Jego wadę stanowi brak hamującego działania w obrębie wątroby ze względu na brak receptorów V2 w tym narządzie.

Innym patomechanizmem ADPKD jest nadmierna aktywność białek szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycine*), które w warunkach fizjologicznych są hamowane przez PC1. Kinaza mTOR jest hamowana przez leki używane w transplantologii, jakimi są inhibitory sygnału proliferacji — rapamycyna, sirolimus i ewerolimus (PSI, *proliferation signal inhibitors*) [13]. Przeprowadzono wiele badań klinicznych mających na celu określenie skuteczności PSI w ADPKD. W opublikowanej w 2013 roku metaanalizie, obejmującej 5 badań klinicznych, w których łącznie wzięło udział 619 chorych, nie stwierdzono skuteczności wyżej wymienionych leków w redukcji

▶▶Przełomowe mogą się okazać wyniki badania klinicznego III fazy TEMPO 3:4, w którym udowodniono skuteczność tolwaptanu w hamowaniu progresji ADPKD w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo◀◀

►► Podstawę
opieki nad chorym
stanowi leczenie
zachowawcze.
Najważniejszym
działaniem jest
utrzymywanie
prawidłowego
ciśnienia
tętniczego◀◀

przyrostu całkowitej objętości nerek lub spowolnienia utraty ich funkcji [14].

Trwają badania nad skutecznością analogów somatostatyny oktreotydu i lanreotydu w ADPKD. Leki te, łącząc się z receptorami dla somatostatyny 2, 3 oraz 5, obniżają wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP poprzez aktywację białka G, w konsekwencji hamując proliferację i wydzielanie płynu do wnętrza torbieli [15]. Receptory dla somatostatyny znajdują się także w komórkach wątroby, co ma szczególne znaczenie w przypadku towarzyszącej ADPKD wielotorbielowatości wątroby. Na podstawie wyników przeprowadzonych do tej pory badań nie zaobserwowano wpływu analogów somatostatyny na funkcję nerki, możliwe jest natomiast korzystne działanie spowalniające wzrost torbieli, jednak różnice nie są statystycznie istotne i konieczne są dalsze badania [16]. Dowiedziono, że u chorych z torbielami w obrębie wątroby analogi somatostatyny wpływają korzystnie na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (HRQL, *health-related quality of life*) [17].

Nowym kierunkiem badań jest wpływ deacetylaz histonów (HDAC, *histone deacetylase*) w niektórych chorobach. Deacetylazy histonów wpływają na epigenetyczną regulację genów poprzez modulację struktury chromatyntyny, skutkiem czego zmieniona jest ekspresja białek odpowiedzialnych za cykl komórkowy, szlaki sygnałowe bądź apoptozę komórki [18]. Wzmoczoną ekspresję i aktywność HDAC 6 zaobserwowano w niektórych nowotworach, chorobach neurodegeneracyjnych oraz w ADPKD. W badaniach przedklinicznych na modelu mysim udowodniono skuteczność specyficznego inhibitora HDAC 6, jakim jest tubacyna, w hamowaniu progresji ADPKD [19]. Inhibitory HDAC (HDACis) są już stosowane w onkologii. Przypuszcza się, że HDACis mogą mieć również korzystny wpływ na nefropatię cukrzycową, toczeniową i inne uszkodzenia nerek [20].

Innym interesującym odkryciem, które może być wykorzystane do selektywnego leczenia ADPKD, jest stwierdzenie, że komórki nabłonka torbieli mają inny metabolizm energetyczny niż pozostałe komórki organizmu. Zaobserwowano, że w ADPKD występuje — charakterystyczny także dla komórek nowotworowych — efekt Warburga, polegający na preferowaniu przez chore komórki glikolizy beztlenowej nad fosforylacją oksydacyjną [21]. Za przewagę glikolizy w ADPKD odpowiada nadekspresja białka

Lin28 [22]. Zjawisko to wykorzystano u myszy doświadczalnych, podając im 2-deoksyglukozę (2DG), analog glukozy, który hamuje glikolizę. Zaobserwowano zwolnioną progresję choroby [23, 24].

Zauważono, że w ADPKD w komórkach nerek zwiększona jest ekspresja ligandów dla receptorów RAGE, czyli receptorów dla końcowych produktów glikacji (AGE, *advanced glycation end products*). Stymulacja RAGE powoduje aktywację procesów prozapalnych poprzez szlak białek NF- κ B oraz proliferację przez szlak kinaz MAP [25]. Stosując rozpuszczalne RAGE (sRAGE, *soluble RAGE*), które zapobiegają połączeniu ligandu do RAGE, można się spodziewać korzystnych efektów terapeutycznych [26].

LECZENIE ZACHOWAWCZE

Pomimo ogromnej liczby badań dotyczących swoistego leczenia ADPKD podstawę opieki nad chorym stanowi leczenie zachowawcze. Najważniejszym działaniem wpływającym korzystnie na przebieg choroby jest utrzymywanie prawidłowego ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze dotyczy 60% pacjentów z ADPKD we wczesnym okresie choroby, a częstość jego występowania rośnie z wiekiem. Główną przyczynę nadciśnienia tętniczego stanowi aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), najczęściej poprzez ucisk torbieli na tętnicę nerkową. Podwyższone ciśnienie tętnicze w ADPKD przyspiesza progresję niewydolności nerek oraz znacznie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) z 2015 roku przyjmuje się, że wartość ciśnienia tętniczego nie powinna przekraczać 140/90 mm Hg [27], co zwykle wymaga stosowania leczenia skojarzonego. Do leczenia nadciśnienia tętniczego w ADPKD można stosować wszystkie grupy leków hipotensyjnych, jednak z metaanalizy przeprowadzonej przez Xue i wsp. [28] wynika, że najskuteczniejsze działanie protekcyjne na funkcję nerek wywierają inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) oraz antagoniści receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*); nie wpływają one jednak na spowolnienie wzrostu torbieli. Diuretyki mogą być stosowane jako leki pierwszego rzutu u chorych z prawidłową funkcją nerek, jednak ze względu na możliwą hipowolemię nie są zalecane w monoterapii u pacjentów z eGRF poniżej

60 ml/min/1,73 m²). Beta-adrenolityki są skuteczne i mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej. Jest też prawdopodobne, że zwiększają one hamujące działanie ACEI na układ RAA, utrudniając wydzielanie reniny. Stosowanie antagonistów wapnia (CCB, *calcium channel blocker*) wiązało się z większą albuminurią niż podczas stosowania ACEI lub ARB. Ponadto nie wyjaśniono działania CCB na wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia, a co się z tym wiąże — stężenie cAMP, dlatego leki z tej grupy należy stosować ostrożnie, monitorując albuminurię.

W wytycznych KHA-CARI (*Kidney Health Australia – Caring for Australasians with Renal Impairment*), dotyczących diety i stylu życia, leczenie zachowawcze chorych z ADPKD obejmuje również utrzymanie prawidłowej masy ciała, dietę z ograniczoną zawartością białka i cukrów prostych, wyłączenie napojów zawierających kofeinę oraz zaprzestanie palenia tytoniu [29]. Istnieją badania na modelu mysim, z których wynika, że zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów może korzystnie wpływać na progresję ADPKD [30]. Ponadto trwają badania — również na modelu mysim — nad ograniczeniem rozwoju ADPKD przez związki zawarte w pożywieniu, jak np. triptolid, pozyskiwany z *Tripterygium wilfordii*, popularnej rośliny stosowanej w medycynie chińskiej, kurkuma czy stewia [31]. Wskazany jest umiarkowany wysiłek fizyczny, należy jednak unikać urazów w obrębie jamy brzusznej [1]. Objawem ADPKD, który może znacznie utrudniać codzienne funkcjonowanie pacjenta, jest przewlekły ból, występujący u około 60% osób z ADPKD. Ból dotyczy najczęściej okolicy lędźwiowej, brzucha, czasem promieniuje do nóg. Często jest trudny do opanowania przy pomocy farmakoterapii, dlatego stosuje się blokady nerwów, odnerwienie nerki, a nawet przezskórną elektryczną stymulację nerwów. Gdy ból jest spowodowany torbielami w wątrobie, możliwe jest zastosowanie wielu chirurgicznych metod leczenia — aspiracji, sklerotyzacji, fenestracji, a także częściowych resekcji wątroby [32].

Powikłania ADPKD są bardzo rozległym zagadnieniem, a ich wyczerpujące omówienie przekracza ramy niniejszego opracowania, dlatego zostaną one przedstawione w sposób skrócony. Najczęstszą przyczyną zgonu chorych na ADPKD są powikłania sercowo-naczyniowe, dlatego oprócz rygorystycznej kontroli ciśnienia tętniczego ważne jest kontrolowanie stężenia cholesterolu. Statyny, leki

pierwszego rzutu stosowane w dyslipidemiach, poza działaniem hipolipemizującym wykazują działanie przeciwaproliferacyjne i przeciwzapalne. Przeprowadzono wiele badań, których celem była ocena wpływu statyn na rozwój i przebieg ADPKD. Ich wyniki wskazują na korzystne działanie w ADPKD, tj. spowolnienie wzrostu całkowitej objętości nerek oraz wolniejsze zmniejszanie się przesączania kłębuszkowego, przy czym efekty te są lepsze, gdy statyny zostają włączone we wczesnym okresie choroby [33].

ADPKD często prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end stage renal disease*), a po jej wystąpieniu chorzy mogą być leczeni zarówno dializami, jak i przeszczepieniem nerki. Często preferuje się hemodializę nad dializą otrzewnową, jednak z powodzeniem można stosować także tę drugą metodę. Dowiedziono, że powikłania dializy otrzewnowej występują z jednakową częstością, niezależnie od przyczyny ESRD [34]. Poddani dializoterapii pacjenci z ADPKD wykazują dłuższe przeżycie niż osoby z ESRD z innych przyczyn.

Nefrektomia jest zarezerwowana dla chorych objawowych, ze znacznie powiększonymi nerkami, w przypadku nawracających lub niepodlegających leczeniu zachowawczemu zakażeń torbieli, nawracającego krwimoczku, a także w przypadku wykrycia guza w obrębie nerki [35]. Jednostronna nefrektomia jest czasem konieczna przed transplantacją, ze względu na zmienione warunki anatomiczne, jednak u pacjentów bezobjawowych powinno się ją wykonywać jednocześnie z transplantacją. Ta procedura nie wpływa na przeżycie przeszczepu, wiąże się natomiast z mniejszą liczbą powikłań [36].

Jak wspomniano, u chorych z ADPKD znacząco częściej niż w populacji ogólnej występują tętniaki w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Tętniaki mogą się objawiać bólem głowy, zaburzeniami widzenia, ale najczęściej są bezobjawowe. Do pęknięcia tętniaka, a co za tym idzie — krwotoku podpańczynówkowego, dochodzi najczęściej około 40. roku życia [37], dlatego pacjent z grupy ryzyka wymaga regularnych badań obrazowych, a w wypadku wykrycia zmiany — rozważenia leczenia neurochirurgicznego.

Pomimo wielu badań klinicznych nad nowymi lekami, działającymi przyczynowo, podstawę leczenia ADPKD stanowi eliminacja czynników ryzyka pogarszających funkcję nerki, a także leczenie powikłań lub zmniejszanie objawów. Lekiem, z którym obecnie

►► U chorych z ADPKD znacząco częściej niż w populacji ogólnej występują tętniaki w obrębie ośrodkowego układu nerwowego ◀◀

wiąże się największe nadzieje, jest tolvaptan, dostępny jednak tylko dla wąskiej grupy pa-

cientów. Pozostałe kierunki leczenia wymagają dalszych badań.

STRESZCZENIE

Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD) jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą nerek, występującą z częstością 1:1000 urodzeń. Przyjmuje się, że 10% osób poddanych leczeniu nerkozastępczemu z powodu schyłkowej niewydolności nerek choruje na ADPKD. Celem niniejszej pra-

cy jest omówienie aktualnego stanu wiedzy na temat leczenia i postępowania z chorymi na ADPKD.

Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 1, 10–15

Słowa kluczowe: autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek, leczenie farmakologiczne, tolvaptan, schyłkowa niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, leczenie nerkozastępcze

Piśmiennictwo

1. Akoh J.A. Current management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *World J. Nephrol.* 2015; 4: 468–479.
2. Wüthrich R.P., Kistler A.D., Serra A.L. Impact of mammalian target of rapamycin inhibition on autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (supl. 9): S44–S6.
3. Ong A.C., Harris P.C. A polycystin-centric view of cyst formation and disease: the polycystins revisited. *Kidney Int.* 2015; 88: 699–710.
4. Torres V.E., Harris P.C., Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369: 1287–1301.
5. Mangolini A., de Stephanis L., Aguiari G. Role of calcium in polycystic kidney disease: From signaling to pathology. *World J. Nephrol.* 2016; 5: 76–83.
6. Chebib F.T., Sussman C.R., Wang X. i wsp. Vasopressin and disruption of calcium signalling in polycystic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015; 11: 451–464.
7. Higashihara E., Nutahara K., Tanbo M. i wsp. Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 1710–1719.
8. Wang C.J., Creed C., Winklhofer F.T., Grantham J.J. Water prescription in autosomal dominant polycystic kidney disease: a pilot study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 192–197.
9. Tolvaptan Phase 3 Efficacy and Safety Study in ADPKD (TEMPO3/4); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00428948?term=TEMPO+3%2F4&rank=1>.
10. Torres V.E., Higashihara E., Devuyst O. i wsp. TEMPO 3:4 Trial Investigators: Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11: 803–811.
11. Gansevoort R.T., Arici M., Benzing T. i wsp. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31: 337–348.
12. European Medicines Agency. Assessment report: Jinarc. International non-proprietary name: tolvaptan; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002788/WC500187923.pdf.
13. Niemczyk M., Pączek L. Leczenie autosomalnej dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek — stan obecny i perspektywy. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009; 13: 171–174.
14. Xue C., Dai B., Mei C. Long-term treatment with mammalian target of rapamycin inhibitor does not benefit patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis. *Nephron Clin. Pract.* 2013; 124: 10–16.
15. Gevers T.J., Drenth J.P. Somatostatin analogues for treatment of polycystic liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2011; 27: 294–300.
16. Caroli A., Perico N., Perna A. i wsp. ALADIN study group. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013; 382: 1485–1495.
17. Neijenhuis M.K., Gevers T.J., Nevens F. i wsp. Somatostatin analogues improve health-related quality of life in polycystic liver disease: a pooled analysis of two randomised, placebo-controlled trials. *Aliment. Pharmacol Ther.* 2015; 42: 591–598.
18. Grabarska A., Dmoszyńska-Graniczka M., Nowosadzka E., Stepulak A. Inhibitory deacetylaz histonów — mechanizmy działania na poziomie molekularnym i zastosowania kliniczne. *Postepy Hig. Med. Dosw. (online)* 2013; 67: 722–735.
19. Cebotaru L., Liu Q., Yanda M.K. i wsp. Inhibition of histone deacetylase 6 activity reduces cyst growth in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2016; 90: 90–99.
20. Liu N., Zhuang S. Treatment of chronic kidney diseases with histone deacetylase inhibitors. *Front. Physiol.* 2015; 6: 121.
21. Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324: 1029–1033.
22. Docherty C.K., Salt I.P., Mercer J.R. Lin28A induces energetic switching to glycolytic metabolism in human embryonic kidney cells. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2016; 7: 78.
23. Rowe I., Chiaravalli M., Mannella V. i wsp. Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. *Nat. Med.* 2013; 19: 488–493.
24. Rowe I., Boletta A. Defective metabolism in polycystic kidney disease: potential for therapy and open questions. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 1480–1486.
25. Park E.Y., Kim B.H., Lee E.J. i wsp. Targeting of receptor for advanced glycation end products suppresses cyst growth in polycystic kidney disease. *J. Biol. Chem.* 2014; 289: 9254–9262.

26. Lee E.J., Park E.Y., Mun H. i wsp. Soluble receptor for advanced glycation end products inhibits disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease by down-regulating cell proliferation. *FASEB J.* 2015; 29: 3506–3514.
27. Chapman A.B., Devuyst O., Eckardt K.U. i wsp. for Conference Participants. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015; published online March 18; DOI:10.1038/ki.2015.59.
28. Xue C., Zhou C., Dai B. i wsp. Antihypertensive treatments in adult autosomal dominant polycystic kidney disease: network meta-analysis of the randomized controlled trials. *Oncotarget* 2015; 6: 42515–42529.
29. Campbell K.L., Rangan G.K., Lopez-Vargas P, Tong A. KHA-CARI autosomal dominant polycystic kidney disease guideline: diet and lifestyle management. *Semin. Nephrol.* 2015; 35: 572–581.e1; doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.10.008.
30. Kipp K.R., Rezaei M., Lin L. i wsp. A mild reduction of food intake slows disease progression in an orthologous mouse model of polycystic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2016; ajprenal.00551.2015; doi: 10.1152/ajprenal.00551.2015. [Epub ahead of print].
31. Yuajit C., Chatsudthipong V. Nutraceutical for autosomal dominant polycystic kidney disease therapy. *Med. Assoc. Thai.* 2016; 99 (supl. 1): S97–S103.
32. Casteleijn N.F., Visser F.W., Drenth J.P. i wsp. DIPAK Consortium: A stepwise approach for effective management of chronic pain in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29 (supl. 4): iv142–iv5353.
33. Ecdar T. Statins in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31: 1194–1196.
34. Koc Y, Basturk T, Sakaci T. i wsp. Is peritoneal dialysis a therapeutic option for polycystic kidney disease? 15 years' experience in a single center. *Nephrol. Ther.* 2016; 12: 215–220.
35. Kulesza A., Niemczyk L., Niemczyk M. Renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *EMJ Nephrol.* 2015; 3: 56–62.
36. Veroux M., Zerbo D., Basile G. i wsp. Simultaneous native nephrectomy and kidney transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *PLoS One* 2016; 11: e0155481.
37. Niemczyk M., Niemczyk S., Bujko M., Pączek L. Headache as a manifestation of intracranial aneurysm in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2015; 49: 126–128.