Terapeutické možnosti u polycystické choroby ledvin

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Výskyt onemocnění

Polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu (PCHLAD) je nejčastější dědičné onemocnění ledvin vyskytující se v populaci s četností 1 : 400 až 1 : 1 000 živě narozených dětí. V Evropě je okolo 800 000 pacientů s PCHLAD. U poloviny pacientů s PCHLAD dochází v šesté dekádě života k selhání ledvin, což má mnoho ekonomických a sociálních důsledků. Pacienti s PCHLAD představují 8–10 % dialyzované populace v Evropě. PCHLAD je čtvrtou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin u dospělých pacientů. Roční incidence renálního selhání u pacientů s PCHLAD je pro muže 7,8 na milion a u žen 6,0 na milion obyvatel Evropy. Obdobná incidence je i v USA, v Asii je nižší (5,6 u mužů a 4,0 u žen).

Patogeneze onemocnění

Množství cyst je pravděpodobně dáno již po narození, i když ještě nejsou běžnými metodami detekovatelné. Počet založených cyst je větší u pacientů s mutacemi *PKD1* (udává se až dvojnásobně větší). Ledviny s cystami se zvětšují v průměru o 5,3 % ročně (0–15 %), a to stejně rychle u pacientů s mutacemi *PKD1* i *PKD2*. Rychlost růstu pak koreluje s prognózou onemocnění. V posledních letech umožnila magnetická rezonance sledování změn objemu cyst a ledvin v krátkém časovém horizontu (šest měsíců). Objem polycystických ledvin negativně koreluje s renální funkcí. Chronickou renální insuficienci stadia 1 a 2 mají pacienti desetiletí, přesto je parenchym ledvin ničen zvětšujícími se cystami. Hyperfiltrace ve zbylých hypertrofických nefronech dlouho udržuje prakticky normální renální funkci. Pacienti s objemem polycystických ledvin nad 600 ml na 1 m výšky dospějí do 3. stadia chronické renální insuficience v průměru během osmi let.

Z buněčných a animálních modelů vyplývá, že cysty se začínají vyvíjet při snížené expresi funkčního polycystinu. Cysty v časném stadiu vývoje vznikají dilatací jakékoli části nefronu (neporušených tubulů i sběrných kanálků). Zpočátku se cysty plní glomerulární filtrací, později ztrácejí napojení na nefron a další růst cyst je způsoben sekrecí tekutiny hyperplastickou epiteliální výstelkou cyst. Zásadní roli v sekreci tekutiny do cyst hraje stimulovaná sekrece cyklickým adenosin monofosfátem (cAMP) a snížení koncentrace kalcia, které je možné ovlivnit terapeuticky.

Symptomatická opatření

Rodičům dětí s PCHLAD by se mělo zdůrazňovat, aby děti dodržovaly zdravý životní styl, pravidelně cvičily (aerobní aktivita), aby při pohybu průběžně pily, hlavně v teplém počasí, aby omezily příjem soli (méně než 5 g soli denně) a lehce omezily příjem bílkovin (okolo 1 g/kg tělesné hmotnosti/den).

Příjem tekutin u dospělých s chronickou renální insuficiencí do stadia 3 se doporučuje okolo 3–4 litrů denně. Orientačně lze změřit osmolaritu moči, která by měla klesnout pod 300 mosm/kg, aby došlo k útlumu sekrece vasopresinu. U pacientů s PCHLAD je i ve stadiu normální renální funkce koncentrační schopnost ledvin již snížena a byla zjištěna i porucha centrální sekrece vasopresinu. Je otázkou, zda nejde o určitý kompenzační mechanismus. Na druhé straně byla letos publikována jediná malá studie o příjmu vody u 34 pacientů s PCHLAD, kdy u 18 pacientů s příjmem vody 50 ml/kg/den došlo během roku k rychlejšímu poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGF), což by mohlo být vysvětleno poklesem hyperfiltrace v přetížených glomerulech. Současně ale i na magnetické rezonanci byl větší nárůst objemu polycystických ledvin (Higashihara et al., 2014). Měly by následovat další rozsáhlejší a déle trvající studie zabývající se příjmem tekutin.

Tekutiny obsahující kofein a metylxantiny by měly být výrazně omezeny, protože blokádou fosfodiesterázy přispívají ke zvýšení cAMP. V jediné větší brazilské studii se však objem ledvin vyšetřený orientačně ultrazvukem u 34 pacientů s PCHLAD požívajících nejvíce kofeinu nelišil od objemu ledvin 34 pacientů požívajících kofein minimálně (Vendramini et al., 2012).

Terapie hypertenze

Hypertenze je časným projevem PCHLAD, vyskytuje se v 50–70 % případů před výraznějším poklesem glomerulární filtrace. U 30 % pacientů je hypertenze prvním projevem PCHLAD. Hypertenze u mužů začíná v průměru ve 32 letech, u žen ve 34 letech. Až u 20 % pacientů s PCHLAD se rozvine arteriální hypertenze do dvaceti let.

Expanze cyst vede k intrarenální ischémii, aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron a vzniku a udržování hypertenze u PCHLAD. Zvětšování cyst je u dospělých pacientů spojeno s aktivací cirkulujícího i intrarenálního systému renin-angiotensin-aldosteron. Dále jsou popisovány vlivy aktivace endotelinového systému, sympatického nervového systému a zvýšené koncentrace atriálního natriuretického hormonu. Polycystiny jsou exprimovány přímo v hladkých svalech cév a v endoteliálních buňkách.

Na prvním místě se v léčbě hypertenze u pacientů s PCHLAD používají inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE), event. blokátory receptorů AT_1 pro angiotension II (ARB). U méně než 5 % pacientů s PCHLAD dochází k přechodnému poklesu GF se vzestupem kreatininu, zvláště při současné terapii diuretiky. Tento jev je způsoben vaskulární intrarenální sklerózou. Z uvedených důvodů je nutná pečlivá monitorace renálních funkcí po zahájení terapie inhibitory ACE, ale i po krvácení do cyst nebo jiné ztrátě tekutin u pacientů inhibitory ACE již léčených. Při srovnání antihypertenzní terapie inhibitory ACE s blokátory kalciového kanálu došlo během pětiletého sledování k poklesu proteinurie a výraznější regresi hypertrofie levé komory pouze při terapii inhibitory ACE. Pokles GF nebyl ovlivněn ani jedním antihypertenzivem a obě látky vedly k uspokojivému krevnímu tlaku. Při sedmiletém sledování 75 pacientů s PCHLAD, hypertenzí a hypertrofií levé komory byla zjištěna statisticky významná regrese hypertrofie levé komory (35 % vs. 21 %) při přísné antihypertenzní terapii (TK < 120/70 mm Hg) ve srovnání se standardní kontrolou krevního tlaku (TK < 130/85 mm Hg) (Schrier et al., 2002). Dvě prospektivní studie porovnávaly vliv inhibitorů ACE a beta-blokátorů. Nejdůležitější vliv na rychlost poklesu GF měla přísná kontrola krevního tlaku (průměrná hodnota TK < 97 mm Hg). Při porovnání diuretik s inhibitory ACE byl v pětileté prospektivní studii zjištěn významně menší pokles GF a významně větší pokles proteinurie/mikroalbuminurie při podávání inhibitoru ACE.

Přínos inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron na zpomalení progrese chronické renální insuficience není zatím jednoznačný. Nyní probíhá od roku 2006 mezinárodní studie HALT PKD zahrnující 1 020 pacientů, která srovnává kombinaci inhibitoru ACE s ARB (lisinopril + telmisartan) s kombinací inhibitoru ACE a placeba. Bude hodnocen vliv dalšího snížení krevního tlaku (cílová hodnota je 95–110/65–75 mm Hg) po 4–8 letech sledování. Odhadovanou glomerulární filtraci > 60 ml/min/1,76 m^2 má 558 pacientů a eGF v rozmezí 25–60 ml/min/1,76 m^2 má 486 pacientů. Výsledky studie sledující, zda by pacienti s PCHLAD měli prospěch z dalšího snížení krevního tlaku, budou dostupné v listopadu 2014. U pacientů s PCHLAD nebývá problém s hyperkalémií (na rozdíl od diabetiků), protože často mají i určitý tubulární defekt a vyšší odpady kalia do moči. Proto je zatím u nich možno zvažovat i kombinaci inhibitorů ACE a ARB.

Inhibitory ACE jsou tedy u hypertenzních pacientů s PCHLAD lékem volby, minimálně z hlediska ovlivnění rizika kardiovaskulárních komplikací, zejména vývoje hypertrofie levé komory. Mohou se podávat již dětem staršímu než šest let s hraničním krevním tlakem dle 24hodinové monitorace a glomerulární hyperfiltrací. Cílový krevní tlak je u pacientů s PCHLAD nyní doporučován do 130/80 mm Hg. Nižší cílové hodnoty krevního tlaku bude možno doporučovat až podle výsledků studie HALT PKD, především asi u mladých pacientů bez chronické renální insuficience.

Obtížnější je doporučení, které další antihypertenzivum má být k léčbě inhibitorem ACE přidáno, není-li kontrola krevního tlaku při monoterapii inhibitorem ACE dostatečná. Vzhledem k nepříznivým hemodynamickým účinkům blokátorů vápníkových kanálů dihydropyridinového typu (zvyšují glomerulární tlak) doporučují někteří autoři beta-blokátory. Vzhledem k aktivaci sympatického nervového systému jsou do kombinace jistě vhodná i centrální antihypertenziva ze skupiny agonistů imidazolových receptorů. Diuretika jsou indikována zejména u pacientů se známkami volumové expanze, nejčastěji ale přítomné až ve fázi pokročilé chronické renální insuficience.

Kauzální terapeutické možnosti

Probíhá řada klinických studií s látkami, které by mohly zpomalit progresi cystogeneze, zvláště jsou-li podávány již mladým pacientům s PCHLAD. V klinických studiích byly zkoušeny např. blokátory vasopresinových receptorů V_2 (především tolvaptan) snižující sekreci cAMP do cyst, dále somatostatin inhibující také akumulaci cAMP a antiproliferační látky typu sirolimu.

Tolvaptan

Vasopresin po vazbě na receptory V_2 ve sběrných kanálcích a ve vzestupné části Henleyho kličky je silným aktivátorem sekrece cAMP. Tolvaptan blokuje receptory V_2 pro vasopresin. Tolvaptan a jeho deriváty zpomalují cystogenezi u myších modelů. U myších modelů autosomálně recesivní polycystózy, pokud mají mutované obě alely pro tvorbu vasopresinu, se cysty vůbec nevyvinou. Ke zmenšení objemu polycystických ledvin dochází již za několik týdnů, což je dáno nižší sekrecí tekutiny do cyst (3–4% redukce objemu je patrna již za 1–3 týdny). Tolvaptan dále inhibuje proliferaci buněk v cystách, proto ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace dochází až po delším čase. Již dříve proběhla tříletá studie s tolvaptanem u pacientů s PCHLAD (Higashihara et al., 2011), v níž tolvaptan významně snížil nárůst objemu polycystických ledvin a zpomalil pokles GF. Této studie se však zúčastnilo pouze 63 pacientů s PCHLAD a jako kontrolní skupina byla použita skupina historických pacientů s PCHLAD.

Následovala velká klinická studie TEMPO 3:4 s tolvaptanem u 1 445 pacientů ve věku 18–50 let, kteří měli PCHLAD a objem ledvin hodnocený MR > 750 ml (Torres et al., 2012). Odhadovaná clearance kreatininu musela být > 60 ml/min. Nábor pacientů probíhal v letech 2007–2009 ve 129 různých centrech po celém světě. Pacienti byli náhodně randomizováni k užívání tolvaptanu nebo placeba v poměru 2 : 1 (961 pacientů na tolvaptanu, 484 pacientů na placebu). Tolvaptan užívali dvakrát denně v postupně se zvyšujících dávkách (po týdnu) dle tolerance (ráno 45–90 mg, odpoledne 15–30 mg). Nejvyšší dávku pak užívali dle tolerance 36 měsíců. MR ledvin byla provedena na začátku a poté každých 12 měsíců. Primárním sledovaným ukazatelem byly změny objemu ledvin, sekundární ukazatele hodnotily renální funkce, výskyt bolestí beder, hypertenze, albuminurie. Studii dokončilo 1 157 pacientů, 77 % pacientů na tolvaptanu a 86,2 % pacientů na placebu. Nejvyšší dávku 120 mg tolvaptanu užívalo 55 % pacientů, 21 % užívalo 90 mg a 24 % dávku 60 mg. U pacientů se významně zpomalil nárůst objemu polycystických ledvin (2,8 % na tolvaptanu vs. 5,5 % na placebu) a zpomalil pokles glomerulární filtrace (–2,72 ml/min/1,73 m^2/rok vs. –3,7 ml/min/1,73 m^2/rok u kontrol). Největší účinek byl zjištěn po prvním roce užívání tolvaptanu. U pacientů na tolvaptanu se dále významně méně často vyskytovaly komplikace vázané na výskyt PCHLAD (tj. bolesti v bedrech, hematurie, infekce, nefrolitiáza). Vliv na hypertenzi a albuminurii zjištěn nebyl. Výskyt nežádoucích účinků byl obdobný v obou větvích studie (97,9 % na tolvaptanu a 97,1 % na placebu). Pacienti na tolvaptanu si častěji stěžovali na žízeň, polyurii, nykturii a polydipsii (u 4 % pacientů se vyskytla hypernatrémie > 150 mmol/l). U několika pacientů na tolvaptanu došlo ke zvýšení jaterních testů (u 4,9 % vzestup ALT více než 2,5krát) a k významné hyperurikémii (dna u 2,9 % na tolvaptanu vs. 1,4 % na placebu). Z terapie měli největší přínos muži do 35 let s velkým objemem ledvin (> 1 000 ml hodnoceno MR) a pacienti, u nichž došlo k výraznému poklesu osmolality moči.

Tento lék zatím v Evropě čeká na schválení, pravděpodobně pro vybranou skupinu pacientů s PCHLAD, které by mělo proběhnout do konce roku 2014. V USA tento lék zatím schválen nebyl, probíhá studie u dalších pacientů i pacientů s již přítomnou střední a pokročilou renální insuficiencí. Dále probíhá sledování jaterních funkcí u pacientů dlouhodobě užívajících tolvaptan. V Japonsku již byl tolvaptan v indikaci léčby polycystózy ledvin schválen k použití. Tolvaptan nepůsobí na jaterní polycystózu, protože zde nejsou receptory V_2.

Deriváty somatostatinu

Dále proběhly menší studie s oktreotidem a lanreotidem. Jde o metabolicky stabilní analoga somatostatinu, která inhibují po vazbě na somatostatinové receptory 2 ($SSTR_2$) expanzi cyst nejen v ledvinách, ale i v játrech. První studie s oktreotidem trvala šest měsíců, druhá dva roky (Ruggenenti et al., 2005; Hogan et al., 2012). Až 40 mg oktreotidu bylo aplikováno intramuskulárně jednou za 28 dnů. Druhá, šestiměsíční studie proběhla u pacientů s polycystickou chorobou jater s dalším derivátem somatostatinu – lanreotidem. U pacientů došlo ke zmenšení objemu cyst v játrech i ledvinách, objem jater byl v průměru redukován o 4–8 %. Při tomto krátkém sledování však nebyl zpomalen pokles GF. Počáteční studie byly zaměřeny především na sledování změn objemu jater. Největší zmenšení objemu polycystických jater bylo pozorováno po prvním roce sledování, ve druhém roce sledování již nebyl rozdíl oproti placebu statisticky významný. Při následném srovnání studií byl popsán nejvýznamnější účinek oktreotidu u mladších žen (pod

48 let) ve srovnání se staršími ženami s polycystózou jater (8% redukce objemu jater vs. 4,1 %) (Gevers et al., 2013).

Koncem minulého roku byly publikovány výsledky italské studie ALADIN s oktreotidem, která byla primárně zaměřena na sledování objemu a funkce polycystických ledvin (Caroli et al., 2013). Funkce ledvin byla měřena dynamickou scintigrafií. Studie proběhla v Itálii u 79 pacientů. K významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin došlo po prvním roce sledování – třikrát pomalejší nárůst objemu v aktivní větvi oproti placebu (46,2 ml vs. 143,7 ml). I po třech letech byl nárůst objemu ledvin v aktivní větvi poloviční oproti placebu, i když rozdíl nebyl statisticky významný (220 ml vs. 454 ml). Při sledování GF došlo po třech letech u pacientů léčených oktreotidem k 50% zpomalení poklesu GF ve srovnání s pacienty na placebu (2,28 vs. 4,32 ml/min/1,73 m^2/rok). Naopak po prvním roce byl pokles GF větší u pacientů užívajících oktreotid, což lze vysvětlit poklesem malfunkční hyperfiltrace ve zbylých přetížených glomerulech. U pacientů s pokročilou renální insuficiencí musejí být pravidelně sledovány protrombinový čas, glykémie a kalium a možný rozvoj cholecystolitiázy. Nyní je doporučována tato léčba u symptomatických pacientů s těžkou formou jaterní polycystózy (objem jater dle MR většinou nad 4 000 ml). Z nežádoucích účinků se může projevit nausea, zvracení, průjem, hypoglykémie. Nyní probíhá rozsáhlejší studie s deriváty oktreotidu.

Další derivát somatostatinu – pasireotid – působí na receptory $SSTR_2$ i $SSTR_1$. Významně větší snížení proliferace buněk a koncentrace cAMP než u oktreotidu bylo zatím prokázáno na myších modelech.

Sirolimus a everolimus

Sirolimus je látka s antiproliferačním účinkem blokující mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR je aktivován i v renálních epiteliálních buňkách s mutovanými geny *PKD*, a tím může přispívat k proliferaci tubulárních buněk a expanzi cyst. Sirolimus snižuje objem cyst u zvířecích modelů s PCHLAD. Byl popsán vliv sirolimu na zmenšení objemu cystických ledvin u pacientů s PCHLAD po transplantaci štěpu a ještě výraznější účinek na zmenšení objemu cystických jater. Čtyři dokončené studie se sirolimem a jedna studie s everolimem však nedoložily předpokládané zpomalení poklesu GF. Léčba byla navíc spojena s častými nežádoucími účinky (mukositida, akné, průjem, otoky, hyperlipidémie) a s nárůstem proteinurie. Everolimus sice zpomalil nárůst objemu polycystických ledvin, byl však spojen s rychlejším poklesem odhadované GF ve srovnání s placebem.

V poslední studii se sirolimem byly nižší dávky léku spojeny nejen s nižším počtem nežádoucích účinků, ale i s pomalejším poklesem renálních funkcí (Braun et al., 2014). Glomerulární filtrace byla měřena scintigraficky. Rapamycin v dávce 2–5 ng/ml snížil GF na 7,75 ml/min/1,73 m^2 za rok, zatímco u pacientů na placebu byl pokles 11,2 ± 9,1 ml/min/1,73 m^2. Změny objemu ledvin zjištěny nebyly. Vzhledem k výsledkům této studie a opakovanému zjištění, že nelze použít odhadovanou GF, budou i se sirolimem probíhat další studie.

U jaterní polycystózy byla zkoušena i kombinovaná terapie everolimem a oktreotidem, která však ve srovnání s monoterapií objem polycystických jater významně nezmenšila.

Statiny

Statiny zlepšují endoteliální dysfunkci, která je přítomna u pacientů s PCHLAD. Renoprotektivní účinek statinů je pravděpodobně zprostředkován inhibicí G-proteinů.

U 110 dětí a dospělých do 22 let proběhla studie s pravastatinem (Cadnapaphornchai et al., 2014). Pacienti s vyšším krevním tlakem dle 24hodinového sledování současně užívali lisinopril. Byly hodnoceny renální funkce, mikroalbuminurie, objem polycystických ledvin hodnocený MR. Dále bylo prováděno echokardiografické sledování. Všechny parametry byly vyšetřeny na začátku studie, za 18 měsíců a po třech letech. Po třech letech byl prokázán statisticky významný vliv na objem ledvin (nárůst objemu o 20 % byl významně častější u pacientů na placebu). Nárůst masy levé komory a mikroalbuminurie byly ovlivněny statisticky nevýznamně. Studii dokončilo 83 % pacientů, tři pacientky otěhotněly. U žádného pacienta nebyly zjištěny klinicky ani laboratorně významné nežádoucí účinky (vzestup jaterních testů, kreatinkinázy).

Pokud pacienti s PCHLAD statin dobře tolerují, je určitě vhodné začít s jeho podáváním již u mladých pacientů, event. i u dětí. Určitě budou následovat další studie se statiny.

Další přípravky

V současné době probíhají klinické studie s bosutinibem (inhibitor *src* kinázy, která je součástí signalizace receptoru EGF [epidermal growth factor]), dalším proteinkinázovým inhibitorem KD019 – triptolidem, spironolactonem (antifibrotický a natriuretický účinek) a modifikacemi tolvaptanu. Triptolid je malá molekula s protizánětlivými a protinádorovými účinky; jde vlastně o aktivní diterpen (v tradiční čínské medicíně získávaný z rostliny *Tripterygium wilfordii*). U zvířat byly nadějně testovány i agonisté PPAR (agonisté receptorů pro proliferátory peroxisomů) užívané v léčbě diabetu 2. typu. Probíhá i studie s radiofrekvenční ablací a vlivu na renální funkce u polycystických ledvin.

Závěr

Co bychom tedy doporučili našim pacientům s PCHLAD? Pacienti by se měli vyhnout situacím, při nichž může dojít k úrazu břicha, měli by se snažit dodržovat zásady zdravého životního stylu. Krevní tlak by měl být ≤ 125/75 mm Hg, preferovanými antihypertenzivy jsou inhibitory ACE (event. s ARB). Doporučovaný příjem tekutin (nejlépe voda) je okolo tří až čtyř litrů denně, pacienti by měli omezit příjem tekutin s kofeinem a teinem. V léčbě by se mělo zvážit časné podání statinů.

Velmi nadějný se zdá tolvaptan, zvláště u rizikových pacientů s PCHLAD. V některých evropských zemích bude pravděpodobně schválen v indikaci léčby PCHLAD již příští rok. U nás bude limitem jeho používání určitě jeho vysoká cena. Deriváty somatostatinu jsou velmi dobře tolerovány, ale určitě jsou nutné ještě rozsáhlejší studie před jejich uvedením do praxe.

Literatura

Braun WE, Schold JD, Stephany B, et al. Low-dose rapamycin effects in autosomal dominant polycystic kidney disease: an open-label randomized controlled pilot study. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9:881–888.

Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9:889–896.

Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of long-acting 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.

Gevers TJ, Inthout J, Caroli A, et al. Young women with polycystic liver disease respond best to somatostatin analogues: a pooled analysis of individual patient data. Gastroenterol 2013;145:357–365.

Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years experience. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6: 2499–2507.

Higashihara E, Nutahara K, Tanbo M, et al. Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? Nephrol Dial Transplant 2014, doi: 10.1093/ndt/gfu093

Hogan CM, Masyuk TV, Page L, et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. Nephrol Dial Transplant 2012;27:3532–3539.

Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 2005;68:206–216.

Schrier R, McFann K, Johnson A, et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in adpkd: results of a seven-year prospective randomized study. J Am Soc Nephrol 2002;13:1733–1739.

Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al., for TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2012;367:2407–2418.

Vendramini LC, Nishiura JL, Baxmann AC, et al. Caffeine intake by patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Braz J Med Biol Res 2012;45:834–840.