

Polikistik Böbrek Hastalığı

Çeviri Editörleri

Doç. Dr. Özkan Güngör

Doç. Dr. İsmail Koçyiğit





AKADEMİSYEN
KİTABEVİ

© Copyright 2018

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçla kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN
978-605-81550-1-5

Yayın Koordinatörü
Yasin Dilmen

Kitap Adı
Polikistik Böbrek Hastalığı

Sayfa ve Kapak Düzenleme
Rahime DİLMEN

Çeviri Editörleri
Doç. Dr. Özkan Güngör
Doç. Dr. İsmail Koçyiğit

Yayıncı Sertifika No
25465

Baskı ve Cilt
Özyurt Matbaacılık

DOI
10.37609/akya.2016

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanarak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A
Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

Özet

Kistik böbrek hastalıkları, renal kist oluşumu ve büyümesi ile tanımlanan, çeşitli ekstrarenal bulguları da olabilen, bir klinik spektrumu kapsar. En sık görülen bozukluk otozomal dominant polikistik böbrek hastalığıdır (ODPBH). İnsanlarda en yaygın görülen monogenetik bozukluktur ve ABD'de son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olgularının % 4.4'ünden sorumludur. Hastalar kaçınılmaz olarak SDBH'ye doğru ilerler ve diyaliz ya da transplantasyon şeklinde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyarlar. Genomik ve proteomik yaklaşımlardaki gelişmeler sayesinde, kistik hastalıklardan sorumlu yeni genler belirlenmiş ve hastalık patogenezinin temel mekanizmalarını anlamamızı daha da kolaylaştırmıştır. Bütün kistik genetik sendromlar içinde ayırıcı özellik, nefron segmentlerinin tübüler epitelinden köken alan, sıvı ile dolu kistlerin oluşumu ve büyümesidir. Erken evrede kist oluşmasını ve büyümesini geciktirmeyi ya da engellemeyi hedefleyen tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Bu kitap, polikistik böbrek hastalıklarının genetik özelliklerini, klinik bulgularını ve geliştirilen tedavileri gözden geçirmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER

Kronik böbrek hastalığı, kistik böbrek hastalığı, polikistik böbrek hastalığı, böbrek kistleri, hipertansiyon, genetik ve böbrek hastalığı, kistik böbrek hastalığının genetik temeli, polikistik böbrek hastalığının tedavisi, ağrı yönetimi, PKD, ADPKD, ARPKD, CKD, PKD1, PKD2

Çeviri Editörlerinin Önsözü

Polikistik böbrek hastalığı, kronik böbrek yetmezliğinin önemli nedenlerinden birisidir. Günümüzde patogenez daha iyi anlaşılmış olup, hastalığın ilerlemesini önleme konusunda faydalı olabilecek tedaviler geliştirilmektedir. Bu kitap polikistik böbrek hastalığının genetiği, tanımlanması, klinik sorunlar ve yönetimi ile tedavi stratejileri hakkında özet ve değerli bilgiler vermektedir.

Kitabın basımını ve okuyuculara ulaşımını sağlayan Türk Nefroloji Derneği Başkanı Prof. Dr. Kenan Ateş, Türk Nefroloji Derneği Genel Sekreteri Prof. Dr. Mustafa Arıcı ve diğer yönetim kurulu üyelerine çok teşekkür ediyoruz. Kitabın çevirilmesi için katkıda bulunan arkadaşlarımıza ve kitabın basım işini üstlenen Akademisyen Kitabevine teşekkür ediyoruz.

Özkan GÜNGÖR - İsmail KOÇYİĞİT

Çeviriye Katkıda Bulunanlar

Çeviri Editörleri

Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji BD,
Kahramanmaraş

Doç. Dr. İsmail KOÇYİĞİT

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji BD, Kayseri

Çeviriye Katkıda Bulunan Kişiler

Uzm. Dr. Eray EROĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji BD, Kayseri

Dr. Atakan KARABULUT

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ABD,
Kahramanmaraş

İçindekiler

1	Giriş	1
2	Epidemiyoloji	3
3	Hastalığın Moleküler Temeli	5
3.1	Hastalığın Genetik Temeli	5
3.1.1	ODPBH.....	5
3.2	ODPBH'nin Moleküler Temeli	7
4	Klinik Belirtiler	9
4.1	Belirti ve Bulgular.....	9
4.2	Tanı	11
4.2.1	Fizik Muayene Bulguları	11
4.2.2	Laboratuvar Testleri	11
4.2.3	Görüntüleme	12
4.2.4	Ayırıcı Tanı.....	12
5	Klinik Bulguların Yönetimi	15
5.1	Ağrı	15
5.2	Enfeksiyon.....	15
5.3	Hematüri.....	16
5.4	Böbrek Taşı.....	16
5.5	Hipertansiyon.....	17
5.5.1	Pediyatrik Popülasyonda Hipertansiyon.....	18
5.6	Hiperlipidemi.....	19
5.7	Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	19
5.8	Su Alımı	19
5.9	Renal Replasman Tedavisi ve Transplantasyon	20
5.10	ODPBH ve Gebelik.....	20
5.11	Ekstra-Renal Tutulumlar ve Komplikasyonları	21
5.11.1	Polikistik Karaciğer Hastalığı	22
5.11.2	İntrakraniyal Anevrizmalar (İKA).....	23

6	Tedaviler	25
6.1	Tedavi Yaklaşımları.....	25
6.2	Vazopressin ve Somatostatin Reseptörü ve cAMP-Bağımlı Sinyal İletimi.....	25
6.3	mTOR-Yolağı (Mammalian Target of Rapamycin)	26
6.4	Büyüme Faktörü ve Sitokin Sinyal Yolakları	27
6.5	Statinler.....	28
6.6	Gelecek Yönelimler.....	28
7	Özet ve Sonuç	31
	Kaynaklar.....	33

BÖLÜM 1

Giriş

Çeviri: Atakan KARABULUT

Kistik böbrek hastalıkları, renal kist oluşumu ve büyümesi ile tanımlanan, çeşitli ekstrarenal bulguları da olabilen, bir klinik spektrumu kapsar. Etkilenen gen, mutasyon türü ve kalıtım biçimi, hastalığın ilerleyişini ve prognozu belirlemektedir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH), 1:400 ile 1:1100 doğumda bir görülen ve ABD’de son dönem böbrek hastalığının (SDBH) % 4.4’ünden sorumlu olan en sık görülen herediter böbrek hastalığıdır. İnsanlarda en sık görülen monogenetik bozukluğu temsil etmektedir. Kist büyümesinin ilerlemesi ve sonuçta gelişecek SDBH, renal replasman tedavisi ihtiyacına yol açabilmektedir. Genomik ve proteomik yaklaşımlar yoluyla oluşan yeni keşifler, kistik böbrek hastalığı patogenezinin temel mekanizmalarının anlaşılmasına katkıda bulunarak, ODPBH dışındaki diğer kistik böbrek hastalıklarından sorumlu olan yeni hastalık genlerinin saptanmasına öncülük etmektedir.

Temel sorun, nefron segmentlerinin tübül epitelinden ortaya çıkan ve içi sıvı ile dolu kistlerin oluşumu ve gelişimidir. Kistler hızlı bir şekilde büyür ve mekanik baskı, inflamasyon, fibrozis ve vasküler değişiklikler oluşturarak etrafını çevreleyen renal parankimin hasarlanmasına neden olurlar. Sekonder komplikasyonlar ise kist rüptürü, hemoraji ve enfeksiyondan dolayı oluşabilir. Kistik böbrek hastalıkları spektrumunda yer alan tüm gen ürünleri, primer silyada lokalize olur ve biyokimyasal fonksiyonlarını primer silya içinde gösterirler; bu nedenle bu hastalıklar, daha yaygın olan siliyopati spektrumlarının bir parçası olarak kabul edilir.

En sık bozukluk olan ODPBH’da, *PKD1* (PKD tip 1) ya da *PKD2* (PKD tip 2) genlerinin bir allelinin tek genetik mutasyonu, böbrekte kist oluşumuna yol açar. ODPBH olan kişilerin çoğunda yetişkinlikte renal fonksiyonlarda bozukluk gelişir. *PKD1* mutasyonuna sahip hastaların yarısı 60 yaşından önce SDBH’ye ulaşırken, (genelde 50’li yaşların başlangıç ve ortasında) *PKD2* mutasyonu taşıyıcıları genellikle 2 dekad sonra SDBH’ye ilerlerler. ODPBH’nın morbidite ve mortalitesi renal fonksiyonlardaki ilerleyici azalmayla ilişkilidir. Ayrıca kist ile ilgili gelişebilecek komplikasyonlar da (taş, enfeksiyon, hemoraji) morbidite ve mortalite artışında etkilidir.

Daha az görülen genetik bozukluklar otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH), nefronofitizis (NPHP) ve onunla ilişkili bozukluklar (Senior-Loken, Joubert, Meckel-Gruber sendromları ve diğerleri), renal kistler ve di-

BÖLÜM 2

Epidemiyoloji

Çeviri: Atakan KARABULUT

ODPBH, Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonlarında, 1:400 ile 1:1100 arasında değişen insidansta görülmektedir. Hastalık tüm ırklarda ve dünya çapında görülür. ABD'de, her yıl 6000 yeni olgu tanımlanmaktadır ve ABD'de 600.000 dünya çapında ise 12.000.000 kişi bu hastalığa sahiptir. Sessiz doğasından dolayı, olguların sadece dörtte biri hastalığa sahip olduklarını bilirler. 1.2-1.3 şeklinde, erkek/kadın oranındaki küçük bir farkla, erkeklerde daha sık görülür. Ek olarak, ODPBH'nin erkeklerde daha hızlı bir seyir izlediğine dair kanıtlar vardır. Anne ve babaları, çocuklarıyla karşılaştıran retrospektif bir çalışmada erkeklerin kadınlara göre SDBH'ya ulaşma riski % 42 daha fazla bulunmuştur ($p<0.001$). ORP-BH'nin insidansı ise 1:20.000 canlı doğum olarak tahmin edilmektedir. Diğer daha az görülen nedenler [Tablo 1.1](#)'de belirtilmiştir.

BÖLÜM 3

Hastalığın Moleküler Temeli

Çeviri: Atakan KARABULUT

3.1 HASTALIĞIN GENETİK TEMELİ

3.1.1 ODPBH

ODPBH, *PKD1* veya *PKD2* adlı 2 genin herhangi birindeki mutasyon ile oluşur. *PKD1* geni 16p13.3 kromozomunda lokalizedir. *PKD2* ise 4q21 kromozomundadır. Genler farklı lokuslarda bulunduğu için, ayrılma da bağımsız olarak gerçekleşir. Hastalığa neden olan mutasyonlar missense, nonsense ve çerçeve kayması değişiklikleri nedeniyle olabilir. Ayrıca, inaktivasyon ile sonuçlanan uç-uca birleşme alanlarında değişiklikler ve proteinlerdeki ayrılmalar nedeniyle de olabilir. Fenotipik değişkenlik çok geniş aralıktadır ve genotip-fenotip ilişkisi çok iyi anlaşılmamıştır. Ayrılmamanın olmadığı mutasyonların ayrılma olanlara kıyasla *PKD1* ile ilişkili hastalığın daha hafif formlarını sergiledikleri gösterilmiştir. Fenotipik değişkenliklerden sorumlu olan diğer faktörler; allelik varyantlar, gen inaktivasyonunun zamanlaması, mozaizm ve genetik özgeçmiştir. Bozukluk monogenik bir hastalık olarak belirtilir ve otozomal dominant bozukluk olarak, birey etkilenen anne ya da babadan mutant alleli %50 olasılıkla, kalıtsal olarak alır. *PKD1* kodlama sekansındaki mutasyonlar olguların %70-75'ini temsil eder ve bu da ODPBH tip 1'de artışa yol açar. Geri kalanlar da *PKD2* mutasyonlarına dayanır ve bunlar da ODPBH tip 2'de artışa yola açar (*PKD2* mutasyon prevalansının % 26-36 arasında olduğu düşünülmektedir). ODPBH tip 1'e göre daha hafif ve daha geç yaşta ortaya çıktığı için tanıyı koymak daha zordur.

PKD1

PKD1 geni, büyük ölçüde bilinmeyen bir biyokimyasal fonksiyona sahip, 460-kDa büyüklüğünde bir transmembran glikoprotein olan, polikistin-1'i kodlar. Yapısı reseptör/adezyon molekülü gibi hücre-hücre etkileşimi ile ilişkilidir. Polikistin-2 (*PKD2* gen ürünü) ile C-terminal intraselüler kuyruğu aracılığıyla etkileşimde bulunduğu gösterilmiştir (Şekil 3.1).

BÖLÜM 4

Klinik Belirtiler

Çeviri: Eray EROĞLU, Atakan KARABULUT

4.1 BELİRTİ VE BULGULAR

ODPBH kalıtsal bir hastalıktır ve genellikle aile hikâyesi varlığı ve ultrasonografik görüntülemenin kombinasyonu ile tanı koyulur. Bu yaklaşım; aile öyküsünün mevcut olmadığı veya tutarsız olduğu veya sonradan meydana gelişmiş bir de-novo mutasyon olan % 15-20 vakada tam anlamıyla geçerli olmayabilir. Eksozom dizilimi yoluyla yapılan genetik test, en yüksek spesifiteye sahip olan tanı yöntemidir ve klinik kuşku durumunda teşhisi doğrulayabilir.

ODPBH ile ilişkili klinik semptomlar arasında; hipertansiyon, karın ve flank bölgesinde ağrı, hematüri, proteinüri ve idrar yolu enfeksiyonu yer alır. Semptomlar hastalığın aktivitesi ve ilerleyişi ile zayıf ilişki gösterir; böbrek fonksiyonu son dönem böbrek yetmezliği seviyesine kadar bozalsa bile bulgu ve semptomlar hafif olabilir (Şekil 4.1). Karın ağrısı genellikle kronik ve künt vasıfta olup, büyümüş böbreklerin ve/veya polikistik karaciğerin kütle etkisine bağlı olarak gelişir, genellikle erken doyma ve mide bulantısı ile birlikte dir. Tekrarlayan makroskopik hematüri, daha ilerleyici hastalık formunun bir göstergesidir ve sıklıkla genç yaşlarda görülür. Hastaların yaklaşık % 60'ı ağrıdan etkilenmektedir; ağrının tipi ve şiddeti büyük oranda değişken olup, böbrek fonksiyonlarındaki bozulma derecesi ile ilişkili değildir. Daha büyük böbreği olan hastaların genellikle daha fazla ağrıya sahip olduğu gözlenmiştir. *PKD1* ve *PKD2*'nin benzer klinik bulguları vardır, başlıca fark, *PKD1*'de erken yaşlarda semptomların başlamasıdır. *PKD1* için böbrek yetmezliği başlangıç yaşı ortalama 54'tür, buna karşın *PKD2* de 74'tür (Şekil 4.2). En çok bildirilen semptom, kütle etkisi, kist rüptürü ve kanama, nefrolitiazis veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen flank bölgesi ağrısıdır.

BÖLÜM 5

Klinik Bulguların Yönetimi

Çeviri: Eray EROĞLU

5.1 AĞRI

ODPBH hastalarında akut ve kronik ağrı, en yaygın semptomlardan biridir ve bu ağrılar genellikle altta yatan farklı patofizyolojik nedenlere bağlıdır. Akut ağrı, kist kanaması, böbrek veya karaciğer kist enfeksiyonu veya nefrolitiazis tarafından tetiklenir. Otonomik disfonksiyonun böbrek anatomisinin bozulmasında rol oynadığı ve kronik semptomları sürdürdüğü düşünülmektedir. Ağrının değerlendirilmesi ve yönetimi sıklıkla zordur ve çok disiplinli bir yaklaşım gerektirir. Kronik ağrı, genellikle böbrek veya karaciğer kistlerinin çevredeki yapılar arasında sıkışması veya büyümüş olan kistlerin sırt kaslarına yaptığı mekanik etki ile ilişkilidir. Ağrı yönetimine yönelik metodolojik, kademeli bir yaklaşım detaylandırılmıştır. Ağrı, ilaç gerektirecek kadar şiddetli ise, opioidler son aşamada kullanılması gereken ilaçlardır ve asla ilk ilaç seçeneği değildir. Ağrının güçten düşürecek kadar şiddetli olduğu vakalarda, laparoskopik cerrahi kist dekortikasyonu veya kistlerin sklerozu daha kalıcı bir rahatlama sağlayabilir. Kist aspirasyonu, tek başına bir tedavi olarak yapılmamalıdır; çünkü sıvı kısa bir süre içinde yeniden birikecektir. Ağrıyı hafifletmeye yönelik diğer ileri yöntemler arasında radyofrekans ablasyon, çölyak pleksus blokajı ve spinal kord uyarımı bulunmaktadır. SDBY hastalarında renal arter embolizasyonu veya nefrektomi son aşamada yapılacak işlemlerdir.

5.2 ENFEKSİYON

Böbrek veya karaciğer kist enfeksiyonu klinik olarak belirgin karın ağrısı (sırt ağrısının aksine) ve ateş ile ortaya çıkabilir. Enflamasyonun kanıtı laboratuvar testlerinde sıklıkla görülür (yükselmiş C-reaktif protein / eritrosit sedimentasyon hızı, trombositoz). Kan ve idrar kültürlerinin hassasiyeti çok düşüktür ve aktif kist enfeksiyonu tanısında güvenilir bir araç değildir. Çünkü, enfekte kist izole olabilir ve üriner drenaj sistemine bağlı olmayabilir. Teşhis kesin olmadığında, bir PET-BT taraması enfekte kisti doğrulamak için en hassas tanı yöntemi olabilir. Kist enfeksiyonundan şüphelenildiğinde derhal antibiyotik başlanmalıdır. Florokinolonlar, kiste iyi penetrasyon sağlaması, antimikrobiyal spektrumu ve lipid geçirgenliği nedeniyle ilk sırada tercih edilir. Trimetoprim-sulfametoksazol, benzer farmakokinetik özelliklere sahip olmakla birlikte genel olarak daha az agresif bir antibiyotik olduğundan alternatiftir. Akut hastalığa sahip hastalarda

BÖLÜM 6

Tedaviler

Çeviri: Eray EROĞLU

6.1 TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Kist varlığı hastalığa yol açmaktadır; bu nedenle, kist büyümesini, genişlemesini ve oluşabilecek böbrek fonksiyon bozukluğunu hedef alan tedaviler araştırılmaktadır. PBH'nin güncel tedavisi bir önceki bölümde anlatıldığı gibi, KBH'nin maksimum yönetimine yönelik olup, kardiyovasküler risk faktörlerinin optimizasyonu, hipertansiyon ve hiperlipidemi tedavisi, düşük-sodyum/düşük proteinli diyet, anemi yönetimi, sekonder hiperparatiroidizmin tedavisi, SDBY danışmanlığı ve transplantasyon için değerlendirmeden oluşmaktadır.

6.2 VAZOPRESSİN VE SOMATOSTATİN RESEPTÖRÜ VE cAMP-BAĞIMLI SİNYAL İLETİMİ

Vasopressin ve somatostatin yolaklarını hedeflemedeki amaç, hücre içi cAMP seviyelerini azaltmak, kist büyüme oranını azaltmak ve böylece hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktır. Bu yaklaşımın, vazopressin uyarısının farmakolojik ve genetik olarak bozulduğu PBH modellerinde PBH fenotiplerini tersine çevirerek başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Başından sonuna kadar, TEMPO 3:4 çalışması TBH progresyonunu, PBH komplikasyonlarını ve ilaç güvenliğini araştıran çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmadır. Üç yıl boyunca Tolvaptan (selektif, kompetitif bir vazopressin reseptörü 2 antagonisti) alan hastalar daha az hızda bir TBH artışına, böbrek fonksiyonunda daha yavaş bir kötüleşmeye ve daha az sıklıkta PBH ile ilişkili komplikasyonlara (yani, böbrek ağrısına) sahipti. Ancak Tolvaptan tedavisine bağlı yan etkiler oldukça dikkat çekiciydi, hastaların % 8.3'ünde ilaç kesilmesini gerektiren ciddi semptomlar oldu. Bu ajan ile ilişkili artan karaciğer toksisitesi insidansı nedeniye, FDA ilacın PBH hastalarında kullanılmasını onaylamadı. Tolvaptanın kesilmesinin ardından, TBH progresyonu tedaviden önceki hızını tekrar yakaladı, bundan dolayı Tolvaptan'ın PKD hastalığının tedavisinde endikasyon dışı kullanımı henüz tam olarak desteklenmemiştir.

ADH'ye bağlı cAMP'yi düşürmek için önerilen başka bir yöntem, serbest su alımını arttırmak, dolayısıyla ADH salgısını düşürmektir. Bu kavramı doğrulamak için, idrar cAMP'sinin akut su yükleme deneyi sırasında ODPBH hasta-

Kaynaklar

1. Delling, M., DeCaen, P.G., Doerner, J.F., Febvay, S., and Clapham, D.E. Primary cilia are specialized calcium signalling organelles. *Nature*, 2013. 504(7479): p. 311–314. DOI: [10.1038/nature12833](https://doi.org/10.1038/nature12833). 9
2. Davidow, C.J., Maser, R.L., Rome, L.A., Calvet, J.P., and Grantham, J.J. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mediates transepithelial fluid secretion by human autosomal dominant polycystic kidney disease epithelium in vitro. *Kidney Int.*, 1996. 50(1): p. 208–218. DOI: [10.1038/ki.1996.304](https://doi.org/10.1038/ki.1996.304). 9
3. Low, S.H., Vasanth, S., Larson, C.H., Mukherjee, S., Sharma, M., Kinter, M.T., Kane, M.E. Obara, T., and Weimbs, T. Polycystin-1, STAT6, and P100 function in a pathway that transduces ciliary mechanosensation and is activated in polycystic kidney disease. *Dev. Cell*, 2006.10(1): p. 57–69. DOI: [10.1016/j.devcel.2005.12.005](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.12.005). 9
4. Ibraghimov-Beskrovnaya, O. and T.A. Natoli. mTOR signaling in polycystic kidney disease. *Trends Mol. Med.*, 2011. 17(11): p. 625–633. DOI: [10.1016/j.molmed.2011.06.003](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.06.003). 9
5. Pei, Y. and T. Watnick. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv. Chron. Kidney Dis.*, 2010. 17(2): p. 140–152. DOI: [10.1053/j.ackd.2009.12.001](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2009.12.001).
6. Hateboer, N. v Dijk, M.A., Bogdanova, N., Coto, E., Saggat-Malik, A.K., San Millan, J.L., Torra, R., Breuning, M., and Ravine, D. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet*, 1999. 353(9147): p. 103–107. DOI: [10.1016/S0140-6736\(98\)03495-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03495-3). 11
7. Torres, V.E., P.C. Harris, and Y. Pirson, Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*, 2007. 369(9569): p. 1287–1301. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)60601-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60601-1). 11

8. Grantham, J.J., A.B. Chapman, and V.E. Torres, Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006. 1(1): p. 148–157. DOI: [10.2215/CJN.00330705.14](https://doi.org/10.2215/CJN.00330705.14)
9. Grantham, J.J., Torres, V.E., Chapman, A.B., Guay-Woodford, L.M., Bae, K.T., King, B.F., Jr., Wetzel, L.H., Baumgarten, D.A., Kenney, P.J., Harris, P.C., Klahr, S., Bennett, W.M., Hirschman, G.N., Meyers, C.M., Zhang, X., Zhu, F., Miller, J.P., and Crisp Investigators. Volume progression in polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 2006. 354(20): p. 2122–2130. DOI: [10.1056/NEJMoa054341.14](https://doi.org/10.1056/NEJMoa054341.14)
10. Pei, Y., Obaji, J., Dupuis, A., Paterson, A.D., Magistroni, R., Dicks, E., Parfrey, P., Cramer, B., Coto, E., Torra, R., San Milar, J.L., Gibson, R., Breuning, M., Peters, D., and Ravine, D. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009. 20(1): p. 205–212. DOI: [10.1681/ASN.2008050507.14](https://doi.org/10.1681/ASN.2008050507.14)
11. Bajwa, Z.H., Gupta, S., Warfield, C.A., and Steinman, T.I. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int.*, 2001. 60(5): p. 1631–1644. DOI: [10.1046/j.1523-1755.2001.00985.x.17](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00985.x.17)
12. Lee, D.I., Andreoni, C.R., Rehman, J., Landman, J., Ragab, M., Yan, Y., Chen, C., Shindel, A., Middleton, W., Shalhav, A., McDougall, E.M., and Clayman, R.V. Laparoscopic cyst decortication in autosomal dominant polycystic kidney disease: impact on pain, hypertension, and renal function. *J. Endourol.*, 2003. 17(6): p. 345–354. DOI: [10.1089/089277903767923100](https://doi.org/10.1089/089277903767923100)
13. Haseebuddin, M., Tanagho, Y.S., Millar, M., Roytman, T., Chen, C., Clayman, R.V., Miller, B., Desai, A., Benway, B., Bhayani, S., and Figenshau, R.S. Long-term impact of laparoscopic cyst decortication on renal function, hypertension and pain control in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Urol.*, 2012. 188(4): p. 1239–1244. DOI: [10.1016/j.juro.2012.06.026.17](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.06.026.17)
14. Agarwal, M., Argarwal, M.S., Mittal, R., and Sachan. V. A randomized study of aspiration and sclerotherapy versus laparoscopic deroofing in management of symptomatic simple renal cysts. *J. Endourol.*, 2012. 26(5): p. 561–565. DOI: [10.1089/end.2011.0559.17](https://doi.org/10.1089/end.2011.0559.17)

15. Walsh, N. and J.E. Sarria. Management of chronic pain in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease by sequential celiac plexus blockade, radiofrequency ablation, and spinal cord stimulation. *Am. J. Kidney Dis.*, 2012. 59(6): p. 858–861. DOI: [10.1053/j.ajkd.2011.12.018](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.12.018). 17
16. Jouret, F., Lhommel, R., Beguin, C., Devuyst, O., Pirson, Y., Hassoun, Z., and Kanaan, N. Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011. 6(7): p. 1644–1650. DOI: [10.2215/CJN.06900810](https://doi.org/10.2215/CJN.06900810). 17, 24
17. Lantinga, M.A., J.P. Drenth, and T.J. Gevers. Diagnostic criteria in renal and hepatic cyst infection. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2015. 30(5): p. 744–751. DOI: [10.1093/ndt/gfu227](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu227). 18
18. Lantinga, M.A., Geudens, A., Gevers, T.J., and Drenth, J.P. Systematic review: the management of hepatic cyst infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2015. 41(3): p. 253–261. DOI: [10.1111/apt.13047](https://doi.org/10.1111/apt.13047). 18
19. Chapman, A.B., P.A. Gabow, and R.W. Schrier. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann. Intern. Med.*, 1991. 115(10): p. 769–773. DOI: [10.7326/0003-4819-115-10-769](https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-10-769). 18
20. Qu, M., Ramirez-Giraldo, J.C., Leng, S., Williams, J.C., Vrtiska, T.J., Lieske, J.C., and McCollough, C.H. Dual-energy dual-source CT with additional spectral filtration can improve the differentiation of non-uric acid renal stones: an ex vivo phantom study. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2011. 196(6): p. 1279–1287. DOI: [10.2214/AJR.10.5041](https://doi.org/10.2214/AJR.10.5041). 18
21. Umbreit, E.C., Childs, M.A., Patterson, D.E., Torres, V.E., LeRoy, A.J., and Gettman, M.T. Percutaneous nephrolithotomy for large or multiple upper tract calculi and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Urol.*, 2010. 183(1): p. 183–187. DOI: [10.1016/j.juro.2009.08.141](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.08.141). 18
22. Mufti, U.B. and S.K. Nalagatla. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Endourol.*, 2010. 24(10): p. 1557–1561. DOI: [10.1089/end.2010.0093](https://doi.org/10.1089/end.2010.0093). 18

23. Yili, L., Yongzhi, L., Ning, L., Dongwei, X., Chunlai, L., Suomin, L., and Ping, W. Flexible ureteroscopy and holmium laser lithotripsy for treatment of upper urinary tract calculi in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urol. Res.*, 2012. 40(1): p. 87–91. DOI: [10.1007/s00240-011-0390-x](https://doi.org/10.1007/s00240-011-0390-x). 18
24. Chapman, A.B. and R.W. Schrier. Pathogenesis of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin. Nephrol.*, 1991. 11(6): p. 653–660. 18
25. Bell, P.E., Hossack, K.F., Gabow, P.A., Durr, J.A., Johnson, A.M., and Schrier, R.W. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.*, 1988. 34(5): p. 683–690. DOI: [10.1038/ki.1988.233](https://doi.org/10.1038/ki.1988.233). 18
26. Ecker, T., Edelstein, C.L., Fick-Brosnahan, G.M., Johnson, A.M., Chapman, A.B., Gabow, P.A., and Schrier, R.W. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Nephrol.*, 2001. 21(2): p. 98–103. DOI: [10.1159/000046231](https://doi.org/10.1159/000046231). 18
27. Ecker, T. and R.W. Schrier. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001. 12(1): p. 194–200. 18
28. Oflaz, H., Alisir, S., Buyukaydin, B., Kocaman, O., Turgut, F., Namli, S., Pamukcu, B., Oncul, A., and Ecker, T. Biventricular diastolic dysfunction in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.*, 2005. 68(5): p. 2244–2249. DOI: [10.1111/j.1523-1755.2005.00682.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00682.x). 19
29. Barrett, B.J., Foley, R., Morgan, J., Hefferton, D., and Parfrey, P. Differences in hormonal and renal vascular responses between normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and unaffected family members. *Kidney Int.*, 1994. 46(4): p. 1118–1123. DOI: [10.1038/ki.1994.374](https://doi.org/10.1038/ki.1994.374). 19
30. Schrier, R.W., Abebe, K.Z., Perrone, R.D., Torres, V.E., Braun, W.E., Steinman, T.I., Winklhofer, F.T., Brosnahan, G., Hogan, M.C., Miskulin, D.C., Rahbari-Oskoui, F.F., Grantham, J.J., Harris, P.C., Flessner, M.F., Bae, K.T., Moore, C.G., Chapman, A.B., and Halt-Pkd Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 2014. 371(24): p. 2255–2266. DOI: [10.1056/NEJMoa1402685](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402685). 20

31. Chapman, A.B., Devuyst, O., Eckardt, K.U., Gansevoort, R.T., Harris, T., Horie, S., Kasiske, B.L., Odland, D., Pei, Y., Perrone, R.D., Pirson, Y., Schrier, R.W., Torra, R., Torres, V.E., Watnick, T., and Wheeler, D.C. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.*, 2015. 88(1): p. 17–27. DOI: [10.1038/ki.2015.59](https://doi.org/10.1038/ki.2015.59). 15, 20, 22, 25
32. Cadnapaphornchai, M.A., George, D.M., McFann, K., Wang, W., Gitomer, B., Strain, J.D., and Schrier, R.W. 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(5): p. 889–896. DOI: [10.2215/CJN.08350813](https://doi.org/10.2215/CJN.08350813). 21, 30
33. Appel, L.J., Brands, M.W., Daniels, S.R., Karanja, N., Elmer, P.J., and Sacks, F.M. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 2006. 47(2): p. 296–308. DOI: [10.1161/01.HYP.0000202568.01167.B6](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000202568.01167.B6). 21
34. Elmer, P.J., Obarzanek, E., Vollmer, W.M., Simons-Morton, D., Stevens, V.J., Young D.R., Lin, P.H., Champagne, C., Harsha, D.W., Svetkey, L.P., Ard, J., Brantley, P.J., Proschan, M.A., Erlinger, T.P., and Appel, L.J. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2006. 144(7): p. 485–495. DOI: [10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00007). 21
35. He, F.J., Li, J., and Macgregor, G.A. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2013. 346: p. f1325. DOI: [10.1136/bmj.f1325](https://doi.org/10.1136/bmj.f1325). 21
36. Rosendorff, C., Black, H.R., Cannon, C.P., Gersh, B.J., Gore, J., Izzo, J.L., Jr., Kaplan, N.M., O'Connor, C.M., O'Gara, P.T., and Oparil, S. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2007. 115(21): p. 2761–2788. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.183885](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.183885). 21

37. Martinez, V., Comas, J., Arcos, E., Diaz, J.M., Muray, S., Cabezuieho, J., Ballarin, J., Ars, E., and Torra, R. Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC Nephrol.*, 2013. 14: p. 186. DOI: [10.1186/1471-2369-14-186](https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-186). 21
38. Mosconi, G., Persici, E., Cuna, V., Pedone, M., Tonioli, M., Conte, D., Ricci, A., Feliciangeli, G., LaManna, G., Nanni Costa, A., and Stefoni, S. Renal transplant in patients with polycystic disease: the Italian experience. *Transplant. Proc.*, 2013. 45(7): p. 2635–2640. DOI: [10.1016/j.transproceed.2013.07.016](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.07.016). 21
39. Orskov, B., Romming Sorensen, V., Feldt-Rasmussen, B., and Strandgaard, S. Improved prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Denmark. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010. 5(11): p. 2034–2039. DOI: [10.2215/CJN.01460210](https://doi.org/10.2215/CJN.01460210). 21
40. Perrone, R.D., Ruthazer, R., and Terrin, N.C. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001. 38(4): p. 777–784. DOI: [10.1053/ajkd.2001.27720](https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.27720). 21
41. Wolfe, R.A., Ashby, V.B., Milford, E.L., Ojo, A.O., Ettenger, R.E., Agodoa, L.Y., Held, P.J., and Port, F.K. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N. Engl. J. Med.*, 1999. 341(23): p. 1725–1730. DOI: [10.1056/NEJM199912023412303](https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412303). 21
42. Jacquet, A., Pallet, N., Kessler, M., Hourmant, M., Garrigue, V., Rostang, L., Kreis, H., Legendre, C., and Mamzer-Bruneel, M.F. Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study. *Transpl. Int.*, 2011. 24(6): p. 582–587. DOI: [10.1111/j.1432-2277.2011.01237.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01237.x). 22
43. Abedini, S., Holme, I., Fellstrom, B., Jardine, A., Cole, E., Maes, B., and Holdaas, H. Cerebrovascular events in renal transplant recipients. *Transplantation*, 2009. 87(1): p. 112–7. DOI: [10.1097/TP.0b013e31818bfce8](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31818bfce8). 22
44. Andreoni, K.A., Pelletier, R.P., Elkhammas, E.A., Davies, E.A., Bumgardner, G.L., Henry, M.L., and Ferguson, R.M. Increased incidence of

- gastrointestinal surgical complications in renal transplant recipients with polycystic kidney disease. *Transplantation*, 1999. 67(2): p. 262–266. DOI: [10.1097/00007890-199901270-00013](https://doi.org/10.1097/00007890-199901270-00013). 22
45. Pourfarziani, V., Mousavi-Nayeeni, S.M., Ghaheri, H., Assari, S., Saadat, S.H., Panahi, F., Noorbala, M.H., Vasei, A., Norouzi, A.R., and Simforoosh, N. The outcome of diverticulosis in kidney recipients with polycystic kidney disease. *Transplant. Proc.*, 2007. 39(4): p. 1054–1056. DOI: [10.1016/j.transproceed.2007.02.007](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.02.007). 22
 46. Stiasny, B., Ziebell, D., Graf, S., Hauser, I.A., and Schulze, B.D. Clinical aspects of renal transplantation in polycystic kidney disease. *Clin. Nephrol.*, 2002. 58(1): p. 16–24. DOI: [10.5414/CNP58016](https://doi.org/10.5414/CNP58016). 22
 47. Abu-Wasel, B., Walsh, C., Keough, V., and Molinari, M. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World J. Gastroenterol.*, 2013. 19(35): p. 5775–5786. DOI: [10.3748/wjg.v19.i35.5775](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i35.5775). 24
 48. Drenth, J.P., Crispijn, M., Nagorney, D.M., Kamath, P.S., and Torres, V.E. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology*, 2010. 52(6): p. 2223–2230. DOI: [10.1002/hep.24036](https://doi.org/10.1002/hep.24036). 24
 49. Everson, G.T., S.M. Helmke, and B. Doctor. Advances in management of polycystic liver disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008. 2(4): p. 563–576. DOI: [10.1586/17474124.2.4.563](https://doi.org/10.1586/17474124.2.4.563). 24
 50. Schnelldorfer, T., Torres, V.E., Zakaria, S., Rosen, C.B., and Nagorney, D.M. Polycystic liver disease: a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Ann. Surg.*, 2009. 250(1): p. 112–118. DOI: [10.1097/SLA.0b013e3181ad83dc](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ad83dc). 24
 51. Telenti, A., Torres, V.E., Gross, J.B., Jr., Van Scoy, R.E., Brown, M.L., and Hattery, R.R. Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mayo Clin. Proc.*, 1990. 65(7): p. 933–942. DOI: [10.1016/S0025-6196\(12\)65154-4](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)65154-4). 24
 52. Gevers, T.J., Crispijn, M., Wetzels, J.F., and Drenth, J.P. Rationale and design of the RESOLVE trial: lanreotide as a volume reducing treatment for

- polycystic livers in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol.*, 2012. 13: p. 17. DOI: [10.1186/1471-2369-13-17](https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-17). 24
53. Hogan, M.C., Miasnyuk, T.V., Page, L.J., Kubly, V.J., Bergstralh, E.J., Li, X., Kim, B., King, B.F., Glockner, J., Holmes, D.R., 3rd, Rossetti, S., Harris, P.C., LaRusso, N.F., and Torres, V.E. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010. 21(6): p. 1052–1061. DOI: [10.1681/ASN.2009121291](https://doi.org/10.1681/ASN.2009121291). 24, 28
54. Temmerman, F., Gevers, T., Ho, T.A., Vanslembrouck, R., Coudyzer, W., van Pelt, J., Bammens, B., Pirson, Y., Drenth, J.P., and Nevens, F. Safety and efficacy of different lanreotide doses in the treatment of polycystic liver disease: pooled analysis of individual patient data. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2013. 38(4): p. 397–406. DOI: [10.1111/apt.12384](https://doi.org/10.1111/apt.12384). 24
55. Gattone, V.H., 2nd, Wang, X., Harris, P.C., and Torres, V.E. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat. Med.*, 2003. 9(10): p. 1323–1326. DOI: [10.1038/nm935](https://doi.org/10.1038/nm935). 27
56. Torres, V.E., Chapman, A.B., Devuyst, O., Gansevoort, R.T., Grantham, J.J., Higashihara, E., Perrone, R.D., Krasa, H.B., Ouyang, J., and Czerwiec, F.S. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 2012. 367(25): p. 2407–2418. DOI: [10.1056/NEJMoa1205511](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205511). 27
57. Barash, I., Ponda, M.P., Goldfarb, D.S., and Skolnik, E.Y. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010. 5(4): p. 693–697. DOI: [10.2215/CJN.04180609](https://doi.org/10.2215/CJN.04180609). 27
58. Caroli, A., Perico, N., Perna, A., Antiga, L., Brambilla, P., Pisani, A., Visciano, B., Imbriaco, M., Messa, P., Cerutti, R., Dugo, M., Cancian, L., Biongiorno, E., De Pascalis, A., Garpari, F., Carrara, F., Rubis, N., Prandini, S., Remuzzi, A., Remuzzi, G., and Ruggenenti, P. 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(9903): p. 1485–1495. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)61407-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61407-5). 28
59. Hopp, K., Hommerding, C.J., Wang, X., Ye, H., Harris, P.C., and Torres, V.E. Tolvaptan plus pasireotide shows enhanced efficacy in a PKD1 model. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014. DOI: [10.1681/ASN.2013121312](https://doi.org/10.1681/ASN.2013121312). 28
60. Perico, N., Antiga, L., Caroli, A., Ruggenenti, P., Fasolini, G., Cafaro, M., Ondei, P., Rubis, N., Diadei, O., Gherardi, G., Prandini, S., Panozo, A., Bravo, R.F., Carminati, S., De Leon, F.R., Gaspari, F., Cortinovia, M., Motterlini, N., Ene-Iordache, B., Remuzzi, A., and Remuzzi, G. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010. 21(6): p. 1031–1040. DOI: [10.1681/ASN.2009121302](https://doi.org/10.1681/ASN.2009121302). 28
61. Ruggenenti, P., Gentile, G., Perico, N., Perna, A., Barcella, L., Trillini, M., Cortinovia, M., Ferrer Siles, C.P., Reyes Loaeza, J.A., Aparicio, M.C., Fasolini, G., Garpari, F., Martinetti, D., Carrara, F., Rubis, N., Prandini, S., Caroli, A., Sharma, K., Antiga, L., Remuzzi, A., and Remuzzi, G. Effect of Sirolimus on Disease Progression in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and CKD Stages 3b-4. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016. 11(5): p. 785–794. DOI: [10.2215/CJN.09900915](https://doi.org/10.2215/CJN.09900915). 28
62. Walz, G., Budde, K., Mannaa, M., Nurnberger, J., Wanner, C., Sommerer, C., Kunzendorf, U., Banas, B., Horl, W.H., Obermuller, N., Arns, W., Pavenstadt, H., Gaedeke, J., Buchert, M., May, C., Gschaidmeier, H., Kramer, S., and Eckardt, K.U. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 2010. 363(9): p. 830–840. DOI: [10.1056/NEJMoa1003491](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003491). 28, 30
63. Serra, A.L., Poster, D., Kistler, A.D., Krauer, F., Raina, S., Young, J., Rentsch, K.M., Spanaus, K.S., Senn, O., Kristanto, P., Scheffel, H., Weishaupt, D., and Wuthrich, R.P. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 2010. 363(9): p. 820–829. DOI: [10.1056/NEJMoa0907419](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907419). 28, 30
64. Takiar, V., Nishio, S., Seo-Mayer, P., King, J.D., Jr., Li, H., Zhang, L., Karihaloo, A., Hallows, K.R., Somio, S., and Caplan, M.J. Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011. 108(6): p. 2462–2467. DOI: [10.1073/pnas.1011498108](https://doi.org/10.1073/pnas.1011498108). 29

65. Bukanov, N.O., Smith, L.A., Klinger, K.W., Ledbetter, S.R., and Ibraghimov-Beskrovnyaya, O. Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature*, 2006. 444(7121): p. 949–952. DOI: [10.1038/nature05348](https://doi.org/10.1038/nature05348). 29, 30
66. Sweeney, W.E., Jr., von Vigier, R.O., Frost, P., and Avner, E.D. Src inhibition ameliorates polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008. 19(7): p. 1331–41. DOI: [10.1681/ASN.2007060665](https://doi.org/10.1681/ASN.2007060665). 29, 30
67. Gendreau, S.B., Ventura, R., Keast, P., Laird, A.D., Yakes, F.M., Zhang, W., Bentzien, F., Cancilla, B., Lutman, J., Chu, F., Jackman, L., Shi, Y., Yu, P., Wang, J., Aftab, D.T., Jaeger, C.T., Mayer, S.M., De Costa, A., Engell, K., Chen, J., Martini, J.F., and Joly A.H. Inhibition of the T790M gatekeeper mutant of the epidermal growth factor receptor by EXEL-7647. *Clin. Cancer Res.*, 2007. 13(12): p. 3713–23. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-06-2590](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2590). 29
68. Pietanza, M.C., Kadota, K., Huberman, K., Sima, C.S., Fiore, J.J., Sumner, D.K., Travis, W.D., Heguy, A., Ginsberg, M.S., Holodny, A.I., Chan, T.A., Rizni, N.A., Azzoli, C.G., Riely, G.J., Kris, M.G., and Krug, L.M. Phase II study of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor XL647 in patients with non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, 2012. 7(5): p. 856–865. DOI: [10.1097/JTO.0b013e31824c943f](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31824c943f). 29
69. Takakura, A., Nelson, E.A., Haque, N., Humphreys, B.D., Zandi-Nejad, K., Frank, D.A., and Zhou J. Pyrimethamine inhibits adult polycystic kidney disease by modulating STAT signaling pathways. *Hum. Mol. Genet.*, 2011. 20(21): p. 4143–4154. DOI: [10.1093/hmg/ddr338](https://doi.org/10.1093/hmg/ddr338). 29
70. Leonhard, W.N., van der Wal, A., Novalic, Z., Kunner, S.J., Gansevoort, R.T., Breuning, M.H., de Heer, E., and Peters, D.J. Curcumin inhibits cystogenesis by simultaneous interference of multiple signaling pathways: in vivo evidence from a Pkd1-deletion model. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2011. 300(5): p. F1193–1202. DOI: [10.1152/ajprenal.00419.2010](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00419.2010). 29
71. Gile, R.D., Cowley, B.D., Jr., Gattone, V.H., 2nd, O'Donnell, M.P., Swan, S.K., and Grantham, J.J. Effect of lovastatin on the development of polycystic kidney disease in the Han:SPRD rat. *Am. J. Kidney Dis.*, 1995. 26(3): p. 501–507. DOI: [10.1016/0272-6386\(95\)90497-2](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90497-2). 29

72. Chebib, F.T., Sussman, C.R., Wang, X., Harris, P.C., and Torres, V.E. Vasopressin and interactive calcium, cyclic AMP and purinergic signaling in polycystic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015;11(8):451-464. DOI: [10.1038/nrneph.2015.39](https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.39). 8
73. Harris P.C., Bae K.T., Rossetti S., Torres, V.E., Grantham, J.J., Chapman, A.B., Guay-Woodford, L.M., King, B.F., Wetzel, L.H., Baumgarten, D.A., Kenney, P.J., Consugar, M., Klarh, S., Bennett, W.M., Meyers, C.M., Zhang, Q.J., Thompson, P.A., and Miller, J.P. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3013-9. DOI: [10.1681/ASN.2006080835](https://doi.org/10.1681/ASN.2006080835). 12
74. Torres V.E., Grantham J.J., Chapman A.B., Mrug, M., Bae, K.T., King, B.F., Jr., Wetzel, L.H., Martin, D., Lockhart, M.E., Bennett, W.M., Moxey-Mims, M., Abebe, K.Z., Lin, Y., and Bost, J.E. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(3):640-7. DOI: [10.2215/CJN.03250410](https://doi.org/10.2215/CJN.03250410). 12
75. Jared J. Grantham, M.D., Vicente E. Torres, M.D., Arlene B. Chapman, M.D., Lisa M. Guay-Woodford, M.D., Kyongtae T. Bae, M.D., Ph.D., Bernard F. King, Jr., M.D., Louis H. Wetzel, M.D., Deborah A. Baumgarten, M.D., Phillip J. Kenney, M.D., Peter C. Harris, Ph.D., Saulo Klahr, M.D., William M. Bennett, M.D., Gladys N. Hirschman, M.D., Catherine M. Meyers, M.D., Xiaoling Zhang, M.S., Fang Zhu, M.D., and John P. Miller, A.B. Volume Progression in Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006; 354:2122-2130. DOI: [10.1056/NEJMoa054341](https://doi.org/10.1056/NEJMoa054341). 12