Adultna policistična bolest bubrega

Smolčić, Irma

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:845516

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Irma Smolčić

ADULTNA POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Irma Smolčić

ADULTNA POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: doc.dr.sc. Dean Markić,dr.med.specijalist urolog

Diplomski rad ocijenjen je dana_____ u/na_____,pred povjerenstvom u sastavu:

1.Doc.dr.sc.Romano Oguić,dr.med

2.Doc.dr.sc.Josip Španjol,dr.med

3.Doc.dr.sc.Lidija Orlić,dr.med

Rad sadrži 35 stranica,4 slike, 1 tablicu, 36 literaturnih navoda.

Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru, doc.dr.sc. Deanu Markiću na ukazanom povjerenju i pruženoj pomoći tijekom izrade diplomskog rada. Zahvaljujem se svojoj obitelji na pruženoj potpori tijekom studija.

POPIS SKRAĆENICA

PC1	*policistin 1*
ADPKD	autosomno dominantna policistična bolest bubrega *(eng. autosomal dominant polycystic kidney disease)*
MR	magnetska rezonanca
CT	kompjuterizirana tomografija
FDG-PET	pozitronska emisijska tomografija sa fluordeoksiglukozom
mTOR	*eng. mechanistic/mammalian target of rapamycin*
ARPKD	autosomno recesivna policistična bolest bubrega *(eng.autosomal recessive polycystic kidney disease)*
cAMP	ciklički adenozin monofosfat *(eng.cyclic adenosine monophosphate)*
ER	endoplazmatski retikulum *(eng.endoplasmic reticulum)*
HIF	*hypoxia inducible factors*
TSC	*tuberous sclerosis complex*
VHL	von Hippel-Lindau sindrom
LDL	*low density lipoprotein*
FGF	*fibroblast growth factor*
ACE inhibitor	*angiotensin converting enzyme inhibitor*
CFTR	*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*
PRKSCH	*Protein kinase C substrate 80K-H*
SEC63	*Protein Translocation Regulator*
FGF23	*Fibroblast growth factor 23*

SADRŽAJ

1.UVOD 1
2.SVRHA RADA 3
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU 4
3.1. PATOGENEZA POLICISTIČNE BOLESTI BUBREGA 4
3.2. KLINIČKA SLIKA I SIMPTOMATOLOGIJA BOLESTI 7
3.3. DIJAGNOZA POLICISTIČNE BOLESTI BUBREGA 11
3.4. EKSTRARENALNE MANIFESTACIJE BOLESTI 13
3.4.1.Policistična bolest jetre 13
3.4.2.Kardiovaskularne manifestacije bolesti 15
3.5. TERAPIJA POLICISTIČNE BOLESTI BUBREGA 18
4.RASPRAVA 19
5.ZAKLJUČAK 22
6.SAŽETAK 23
7.SUMMARY 24
8.LITERATURA 25
9.ŽIVOTOPIS 29

1.UVOD

Policistična bolest bubrega je nasljedna bolest bubrega koju nazivamo još i policistoza. Karakteristično je za tu bubrežnu bolest prisustvo velikog broja cisti smještenih i u kori i meduli bubrega. Bolest se dijeli na adultni oblik (ADPKD) koji se nasljeđuje autosomno dominantno i rijedak juvenilni oblik(ARPKD) koji se nasljeđuje autosomno recesivno. (1) ADPKD je najčešći nasljedni poremećaj bubrega koji zahvaća jedno dijete na 400 do 1000 poroda. Prevalencija i manifestacija bolesti je jednaka u svim etničkim skupinama i oboljeli od ove bolesti su zabilježeni diljem svijeta. ADPKD je multisistemna bolest koja zahvaća gotovo svaki organ, međutim njeno glavno obilježje je cistična degeneracija oba bubrega koje na kraju vodi u bubrežno zatajenje. (3) Mjehuri u cističnom bubregu mogu biti od veličine zrna prosa do veličine oraha i bolest se može pojaviti u svakoj dobi. Kod novorođenčadi sa ARPKD cistični bubreg može biti izrazito velik tako da uzrokuje probleme prilikom poroda i nije rijetkost da se takva djeca rađaju mrtvorođena ili vrlo brzo umru nakon poroda. Cističnu degeneraciju ubrajamo u bubrežne anomalije. Najvjerojatniji uzrok takvoj degeneraciji je pogreška prilikom embrionalnog razvitka. Na Wolffovom kanalu se nalazi ureteralni pupoljak iz kojeg se razvijaju tubuli colligentes i pijelon koji se kasnije spajaju sa zavinutim kanalićima koji se razvijaju iz metanefrogenog blastema koji predstavlja drugi dio bubrežne osnove. Ukoliko se ove dvije osnove ne spoje to može uzrokovati cistične tvorbe u bubregu. Policistoza se može očitovati odmah pri rođenju kao intrauterino nastala tvorba ili se simptomi mogu javiti kasnije u životu tek oko 30 godine jer ciste mogu i polako rasti. Kod ADPKD bubreg nalikuje na veliku grozdastu izraslinu koja je u početku ograničena na samo jedan bubreg tako da se diferencijalno dijagnostički može posumnjati na tumor bubrega. Ciste zahvaćaju gotovo cijeli parenhim bubrega tako da je funkcionalno tkivo bubrega znatno

reducirano i ujedno pokazuje znakove atrofije i intersticijske fibroze. Ciste nisu povezane međusobno niti s bubrežnom čašicom te sadržavaju tekućinu koja može biti krvavo gnojna ili serozna. Kemijski sastav cisti sadržava kloride, masti, kolesterol, leucin, cistin, krv, gnoj i mokraćnu kiselinu. Prilikom rupture ciste njen sadržaj se izlije u pijelon te uzrokuje hematuriju.(2)

U sklopu kroničnog programa hemodijalize 5% do 10% takvih bolesnika ima dijagnozu ADPKD. Uzrok ADPKD je u 85% slučajeva gen smješten na kratkom odsječku 16 kromosoma, a u ostalih 15% slučajeva može biti zahvaćen gen na drugom kromosomu ili je u pitanju spontana mutacija.(1)

2.SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je sistematski prikaz etiologije, epidemiologije, patogeneze, kliničke slike, dijagnostike i liječenja adultne policistične bolesti bubrega.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. PATOGENEZA POLICISTIČNE BOLESTI BUBREGA

Uočeno je da geni PKD1 (*Polycystic Kidney Disease 1)* i PKD2 (*Polycystic Kidney Disease 2)* imaju odlučujuću ulogu u patogenezi ADPKD. U 85% slučajeva riječ je o mutaciji PKD1 gena, dok preostalih 15% zauzima mutacija PKD2 gena. Klinička prezentacija bolesti je jednaka bez obzira o kojoj se mutaciji gena radi, međutim postoji razlika u vremenu nastupa simptoma bolesti. Pacijenti kod kojih je utvrđena mutacija u PKD2 genu razviju simptome bolesti u smislu pojave bubrežnih cisti, hipertenzije i bubrežnog zatajivanja u kasnijoj životnoj dobi nego pacijenti s PKD1 mutacijom. Završni stadij bubrežnog zatajenja kod pacijenata sa PKD2 mutacijom očekuje se oko 74 godine života dok je za mutaciju PKD1 gena prognozirano oko 54 godine života. Uočeno je prilikom izvršavanja obdukcije da od svih slučajeva ADPKD 27% slučajeva odgovara mutaciji PKD2 gena, što govori u prilog njenoj povećanoj incidenciji.

PKD1 gen je smješten na kratkom odsječku 16 kromosoma (16p13.3) i kodira za transmembranski protein policistin-1 (PC1) koji je izgrađen od 4304 aminokiselina. PC1 sadrži veliki N terminal smješten izvan stanice, 11 regija koje prolaze kroz cijelu staničnu membranu i kratak C terminal smješten unutar stanice. Funkcija PC1 nije u potpunosti objašnjena, ali smatra se da postoji interakcija sa policistinom-2 (PC2) pomoću unutarstaničnog C terminala te da njihov kompleks čini primarne cilije epitelnih stanica bubrega.

PKD2 gen je smješten na dugom kraku četvrtog kromosoma (4q12.2) i kodira protein policistin-2 (PC2) koji je izgrađen od 968 aminokiselina i koji sadrži kratki citoplazmatski C i N terminal te 6 transmembranskih regija. PC2 je protein koji

pripada u skupinu voltažnih kalcijskih kanala i sudjeluje u reguliranju unutarstanične koncentracije kalcija kroz nekoliko signalnih puteva. PC1 i PC2 formiraju primarne cilije bubrežnih epitelnih stanica koje imaju ulogu mehaničkog senzora. PC1 i PC2 pridonose cilijarnoj funkciji u bubrezima i zahvaljujući njihovoj interakciji kalcijski kanali u staničnoj membrani mogu učinkovito obavljati svoju funkciju. U normalnim uvjetima protein policistin povećava unutarstaničnu koncentraciju kalcija što potiče signalnu kaskadu kojom dolazi do stapanja vezikula i promjene u transkripciji gena. Protein policistin utječe na staničnu proliferaciju, diferencijaciju i sekreciju tekućine preko G proteina ili JAK-STAT signalnih puteva. Prilikom interakcije liganda proteina PC1 i adenilat ciklaze na bazolateralnoj površini stanice kao i vezanje vazopresina na vazopresinski V2 receptor dovodi do povišenja unutarstanične koncentracije cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) i time dolazi do kloridne sekrecije preko apikalne membrane stanice. Sekrecija tekućine bogate kloridima kroz apikalnu membranu predstavlja ključan trenutak u formiranju cisti, time se sprječava daljnje povećanje ciste i nakon što se ona odvoji od nefrona. Skupljanje cistične tekućine koja u sebi sadržava kloride i natrij zasniva se na aktivnoj luminalnoj sekreciji klorida koja je kontrolirana putem CFTR kanala.

U ADPKD manje od 5% nefrona poprimi cističnu formu. Smatra se da bubrežne ciste nastaju zbog klonalne proliferacije jedne epitelne stanice koja je genetski promijenjena. Do proliferacije cističnih epitelnih stanica dolazi zbog sekundarne somatske mutacije koja zahvaća PKD1 i PKD2 gene. Proliferacija epitelnih stanica i sekrecija tekućine su uzrok odvajanja od nefrona te se najveći broj cisti odvoji od nefrona kada dosegnu veličinu od 2 centimetra i tada se sekrecija tekućine nastavlja autonomno što dovodi do rasta ciste i samog bubrega pri čemu se sve više gubi adekvatna funkcija bubrega.(3)

Tablica 1. Geni i proteini čija mutacija dovodi do policistične bolesti bubrega (3)

Bolest	Učestalost	Kromosom	Genski lokus	Protein	Funkcija
ADPKD	1:1000	16p13.3	PKD1	Policistin 1, spajanjem sa policistinom 2 formira kompleks primarnih cilija	Regulira unutarstaničnu koncentraciju cAmp,mTOR
	1:15 000	4q21.2	PKD2	Policistin 2,spajanjem sa policistinom 1 formira kompleks primarnih cilija i ER	Regulira unutarstaničnu koncentraciju Ca, oslobađanje u ER, aktivira kalcijske kanale
ARPKD	1:20 000	6q24.2	PKHD	Fibrocistin	Receptor za održavanje unutarstanične koncentracije cAMP
VHL	1:36 000	3p25	VHL	VHL protein smješten na bazi primarnih cilija	Inhibira HIF-1α,omogućuje ciliogenezu i polaritet stanice
TSC	1:6000	9q34.3	TSC1	Hamartin	U interakciji s tuberinom suprimi-ra mTOR aktivnost
		16p13.3	TSC2	Tuberin	U interakciji sa hamartinom suprimira mTOR aktivnost

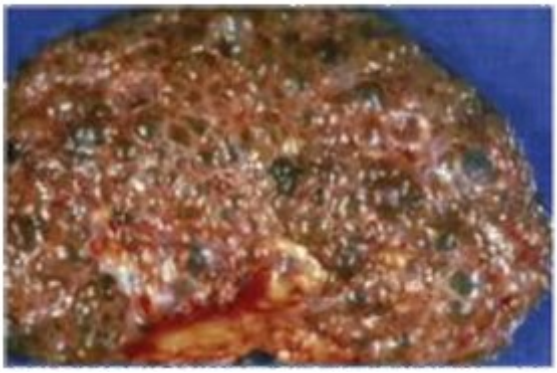
ADPKD-autosomno dominantna policistična bolest bubrega*;* ARPKD- autosomno recesivna policistična bolest bubrega*;* VHL- von Hippel-Lindau sindrom*;* TSC-tuberozna skleroza (*tuberous sclerosis complex)*

3.2. KLINIČKA SLIKA I SIMPTOMATOLOGIJA BOLESTI

Povećanje bubrega predstavlja klasičan obrazac događaja u sklopu ADPKD s time da značajno povećanje cisti i obujma bubrežnog tkiva vrlo brzo vodi prema gubitku bubrežne funkcije. U jednoj multicentričnoj studiji bio je uključen 241 pacijent s dijagnozom ADPKD,a njihovo stanje bubrega je praćeno kroz 8 godina pomoću MR slikovne dijagnostike (3) . Uočeno je pomoću MR-a da se volumen bubrega kod tih pacijenata povećavao za 5,2% svake godine, a nakon osam godina praćenja volumen bubrega je bio veći za 55% od početne vrijednosti i od cjelokupnog bubrežnog tkiva 95% su činile ciste. Pacijenti sa mutacijom PKD2 gena imaju manji volumen bubrega i manji broj cisti od pacijenata kod kojih je zabilježena mutacija u PKD1 genu, međutim brzina kojom ciste rastu u oba tipa pokazuje sličnosti, ali je razlika brojčana u smislu većeg broja cisti kod mutacije PKD1 gena.

U 35% do 50% pacijenata se pojavljuje mikro ili makrohematurija i to je patognomoničan znak koji se pojavljuje prije gubitka bubrežne funkcije. Povezana je s povećanjem samog bubrega i predstavlja negativan prognostički znak. Hematurija može biti izazvana nekim akutnim događajem uslijed intenzivnije tjelovježbe, traume ,infekcije donjeg urinarnog sustava, pijelonefritisa ili nefrolitijaze i upravo zbog toga se takvim pacijentima savjetuje suzdržavanje od težih tjelesnih napora. Ruptura ciste i posljedično njezino krvarenje je čest slučaj uslijed povećanja bubrega te se povezuje sa hematurijom i vrućicom i pritom se pacijenti žale na bol koju mogu dobro lokalizirati. Dijagnoza krvarenja bubrežne ciste se temelji na kliničkoj procjeni i ponekad ju je teško razgraničiti od infekcije renalne ciste, međutim za razrješenje takve dileme se koristi CT koji može prikazati hemoragičnu cistu. Pacijentima sa nekompliciranim krvarenjem iz cisti i hematurijom se preporuča suportivna terapija

koja uključuje hidraciju, odmor, suzbijanje boli i antihipertenzivna terapija dok ne prođe akutna epizoda krvarenja.



Slika 1. Prikaz patologije bubrežnog tkiva ispunjena sa cistama.(3)

Infekcije donjeg urinarnog trakta su učestale kod pacijenata sa ADPKD i uzrokovane su standardnim patogenima. Liječenje infekcije donjeg urinarnog trakta bolesnika sa ADPKD je jednako kao i u pacijenata opće populacije. Ponekad je teško diferencijalno dijagnostički razgraničiti pijelonefritis i infekciju bubrežne ciste ,prema zadnjim izvješćima u takvim slučajevima je uputno koristiti pozitronsku emisijsku tomografiju sa fluorodeoksiglukozom (FDG-PET) pomoću koje će se moći dijagnosticirati inficirana cista i na taj način riješiti dilema. Najčešće se bolesnici sa infekcijom bubrežne ciste žale na bol u lumbalnom dijelu leđa i imaju povišenu tjelesnu temperaturu. Uzročnika infekcije u ovom slučaju ćemo prije detektirati iz hemokulture nego iz urinokulture. Infekcija bubrežne ciste zahtijeva antibiotsku terapiju od četiri tjedna kojom će se uspješno postići terapijska doza potrebna za prodiranje u cistu, preporučuju se u tim slučajevima kinoloni, vankomicin, kloramfenikol ili trimetoprim-sulfametoksazol.

Pacijent sa ADPKD ima 5% do 10% veću šansu za razvoj nefrolitijaze u odnosu na opću populaciju. 25% pacijenata sa dijagnozom ADPKD ima bubrežne kamence koji

su simptomatski, tome pridonosi anatomska deformacija bubrega u smislu njegovog povećanja kao i metabolička komponenta od koje treba izdvojiti manjak citrata u urinu koji nosi znatan rizik za razvoj nefrolitijaze. Urični kamenac je najučestalija vrsta kamenca u ADPKD, čini ukupno 50% uzroka nefrolitijaze u ADPKD, odmah sljedeći po učestalosti je kamenac izgrađen od kalcijevog oksalata. Kod pacijenata sa dijagnozom ADPKD koji se žale na akutno nastalu bol u lumbalnom dijelu leđa treba odmah posumnjati na nefrolitijazu. Za dijagnozu je potrebno koristiti CT bez kontrasta jer u protivnom kamenci neće biti vidljivi zbog svoje radiolucentne prirode. Terapija nefrolitijaze kod pacijenata sa dijagnozom ADPKD je ista kao i kod pacijenata u općoj populaciji, preporuča se litotripsija i perkutana nefrolitotomija kao minimalno invazivne tehnike liječenja.

Pacijenti sa ADPKD se najčešće žale na pojačanu žeđ, poliuriju, nokturiju i učestalu potrebu za mokrenjem. Smanjena mogućnost koncentriranja urina je jedna od prvih manifestacija bolesti, u početku je ona blaga, ali je s vremenom sve više narušena kao i sama bubrežna funkcija. Sposobnost koncentriranja urina nije povezana sa godinama života ili stupnjem glomerularne filtracije nego s težinom anatomske deformacije bubrega u smislu postojanja cisti. Uočeno je da oko 60% djece imaju smanjen odgovor na dezmopresin vjerojatno zbog narušene strukture tubula i same stanične funkcije.

Bol u policističnoj bolesti može biti akutna i kronična i jedna je od najčešćih simptoma bolesti. Akutno nastala bol se najčešće povezuje sa rupturom ciste, infekcijom ciste ili parenhima ili sa nefrolitijazom. Kronična bol koja se pojavljuje kod pacijenata je uzrokovana znatnim povećanjem volumena i mase bubrega i jetre. Bol se karakteristično javlja u donjem dijelu leđa i kod pacijenata se kliničkim pregledom može uočiti lumbalna lordoza. Jedan od uzroka boli može biti i stezanje bubrežne

čahure. Liječenje boli može biti izazov te time zahtijeva primjenu i farmakoloških i nefarmakoloških mjera.

Hipertenzija se javlja u više od 60% pacijenata sa ADPKD koji dosad nisu imali nikakvih simptoma vezanih za bubrežnu funkciju i to ju zato čini jednom od najranijih manifestacija bolesti. Prosječna dob kada se javlja hipertenzija kod pacijenata je 29 godina i također su studije pokazale da se hipertenzija ranije javi i u težem obliku u slučaju mutacije PKD1 gena nego mutacije PKD2 gena. Hipertenzija se javlja kod povećanog bubrega što je u korelaciji sa povećanim stvaranjem i bujanjem cisti u bubregu. Sa sve većim povećanjem volumena bubrega dolazi do smanjivanja protoka kroz bubreg što se jasno vidi uz pomoć MR angiografije. Studije su dokazale da u etiologiji hipertenzije bitnu ulogu ima sve veće širenje cisti čime nastupa bubrežna ishemija, također je uočena aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava u bubregu. Unatoč ovim saznanjima nema jasnih dokaza da će upotreba ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora biti učinkovitija u sprječavanju progresije bolesti u terminalnu fazu bubrežnog zatajenja.

Bolesnici godinama imaju normalnu bubrežnu funkciju unatoč povećanom volumenu bubrega i širenjem cisti, međutim kad kompenzatorni mehanizmi zakažu progresija bolesti je izrazito brza sa smanjivanjem glomerularne filtracije na oko 4.0 do 5.0 ml/min. Postoje brojni negativni prediktivni čimbenici za brzinu progresije bolesti prema terminalnoj fazi kao što su muški spol, mutacija u PKD1 genu,pojava hipertenzije u ranijoj dobi i prisutnost značajne proteinurije. Najvažniji prediktor smanjenja glomerularne filtracije je volumen preostalog bubrežnog tkiva.

Transplantacija bubrega je dobra opcija liječenja kod bolesnika koji se približavaju terminalnoj fazi zatajivanja bubrega. Transplantirani bolesnici sa dijagnozom ADPKD

žive duže nego transplantirani bolesnici zbog neke druge bubrežne patologije. Bolesnici sa ADPKD nisu kandidati za transplantaciju sve dok ne boluju od kroničnih infekcija ili je bubreg znatnije povećan pa utječe na nutriciju ili kvalitetu života sveukupno.(3)

3.3. DIJAGNOZA POLICISTIČNE BOLESTI BUBREGA

Liječnik će posumnjati na dijagnozu ADPKD ukoliko pacijent ima pozitivnu obiteljsku anamnezu i na osnovu simptoma bolesti. (4) Policistični bubreg je u početku teško razlikovati od kroničnog nefritisa sve dok bubreg nije povećan u toj mjeri da se kliničkim pregledom mogu utvrditi palpabilni tumori sa kvržicama po površini. Cistoskopskim pregledom je uočeno slabije izlučivanje kontrasta ili potpuni gubitak funkcije bubrega, dok su intravenskim i retrogradnim urogramom uočene promjene na čašicama u smislu proširenja malih čašica, a velike čašice i infundibuli su izduljeni. Simptomatologija bolesti također može uputiti na dijagnozu jer takvi bolesnici su često umorni, imaju glavobolje, mučninu, gube na težini i imaju edeme na gležnjevima i kapcima. U urinu se mogu pronaći cilindri, leukociti u manjem broju, eritrociti, rozete sastavljene od eritrocita i epitelnih stanica i albumini su pozitivni. Kod bolesnika su prisutni hematurija i bol karaktera bubrežnih kolika,ali bol se često javlja i samostalno. (2) Glavna metoda za dijagnozu ADPKD je ultrazvuk pomoću kojeg se uočavaju povećani bubrezi ispunjeni sa multiplim cistama. Na početku 90ih godina su donesene smjernice za ultrazvuk koje su ponajviše prilagođene za slučajeve mutacije PKD1 gena. Ti kriteriji nisu pogodni za mutacije PKD2 gena jer ti bolesnici imaju blaži oblik bolesti i česta su odstupanja od kriterija donesenih smjernica. Smjernice ukazuju da kod osoba od 15 do 39 godine života koje imaju predispoziciju za bolest

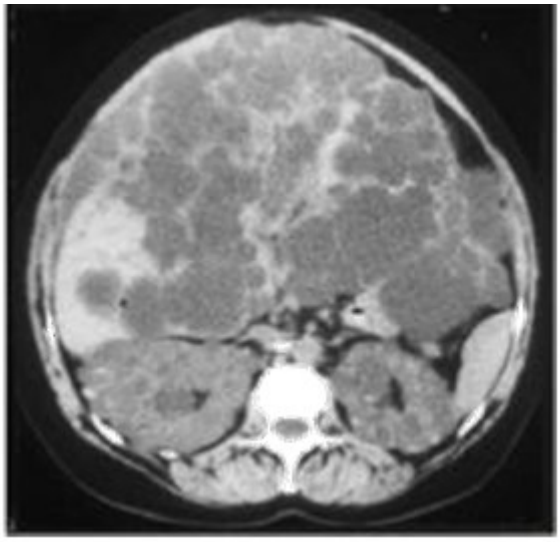
prisutnost najmanje jedna do tri ciste unilateralno ili bilateralno u bubregu su dovoljne za dijagnozu ADPKD, dok kod osoba od 40 do 59 godine života za dijagnozu je potrebno pronaći barem dvije ciste u svakom bubregu. Za pacijente koji nemaju pozitivnu obiteljsku anamnezu kriteriji za dijagnozu bolesti su stroži, potrebno je ultrazvučno pronaći najmanje pet cisti u svakom bubregu kod osobe mlađe od 30 godina. Kako bi u potpunosti ustanovili dijagnozu bolesti kao dijagnostička metoda se preporučuju CT i MR jer se tim slikovnim metodama mogu vidjeti sitnije ciste. Kao još jedna metoda u obzir dolazi i genetsko testiranje u kojem se radi ciljano sekvencioniranje PKD1 i PKD2 gena.(3)

3.4. EKSTRARENALNE MANIFESTACIJE BOLESTI

3.4.1.Policistična bolest jetre

Najčešća ekstrarenalna prezentacija ADPKD su ciste u jetri. Magnetskom rezonancom je dokazano prisutstvo jetrenih cisti kod više od 80% pacijenata bez obzira na spol u dobi od 30 godina. Teži oblik bolesti je zamijećen kod žena nego kod muškaraca, uzrok tome može biti prethodno povećano izlaganje utjecaju estrogena i progesterona tijekom korištenja hormonske nadomjesne terapije, kontracepcijskih pilula ili u trudnoći. Funkcija jetre nije narušena i u slučaju mnogobrojnih cisti, biokemijski testovi za funkciju jetre su u referentim vrijednostima, jedino je zamijećeno povišenje serumske koncentracije alkalne fosfataze. Također su zabilježeni slučajevi autosomno dominantne policistične bolesti jetre koja predstavlja zaseban entitet i nije povezana sa ADPKD te su odsutne cistične promjene u bubrezima. Policistična bolest jetre je uzrokovana mutacijom u dva gena: PRKSCH (*Protein kinase C substrate 80K-H)* koji je smješten na 19. kromosomu i SEC63 (*Protein Translocation Regulator)* smještenom na 6. kromosomu. Uslijed povećanja jetre pojavljuju se simptomi bolesti poput kratkoće daha, boli, brzog osjećaja sitosti, smanjene pokretljivosti, oticanja zglobova i u rijetkim slučajevima se pojavljuju simptomi kompresije donje šuplje vene. Ovakvi teži slučajevi su rijetki i pojavljuju se u manje od 10% pacijenata, a većinom su u tim slučajevima zahvaćene žene. U takvim težim slučajevima je potrebno kirurški intervenirati u smislu elektroresekcije cisti jetre, fenestracije, resekcije jetre i u krajnjim situacijama se indicira i transplantacija jetre. U zadnje vrijeme se kao opcija liječenja predlažu analozi somatostatina koji su se pokazali kao vrlo učinkoviti u jetrenoj policističnoj formi bolesti. Provedeno je dvostruko slijepo istraživanje u kojem je jedna skupina bolesnika primala placebo, dok su drugi pacijenti primali dugodjelujući somatostatin

(Octreotide) i u 12 mjesečnom periodu je dokazano da su osobe koje su primale lijek imale uspješne rezultate u smislu smanjenja volumena jetre (3). Vrlo važna stavka je i da su pacijenti vrlo dobro podnosili lijek, smanjila im se bol i neugodan osjećaj te su bili u boljoj fizičkoj kondiciji. Kao još jedan lijek se spominje inhibitor receptora za rapamicin(mTOR) sirolimus. Istraživanje je pokazalo da su pacijenti koji boluju od ADPKD i koji su imali u terapiji sirolimus pokazali dobre rezultate i da im se smanjio volumen jetre za razliku od one grupe koja nije primala lijek.(3)

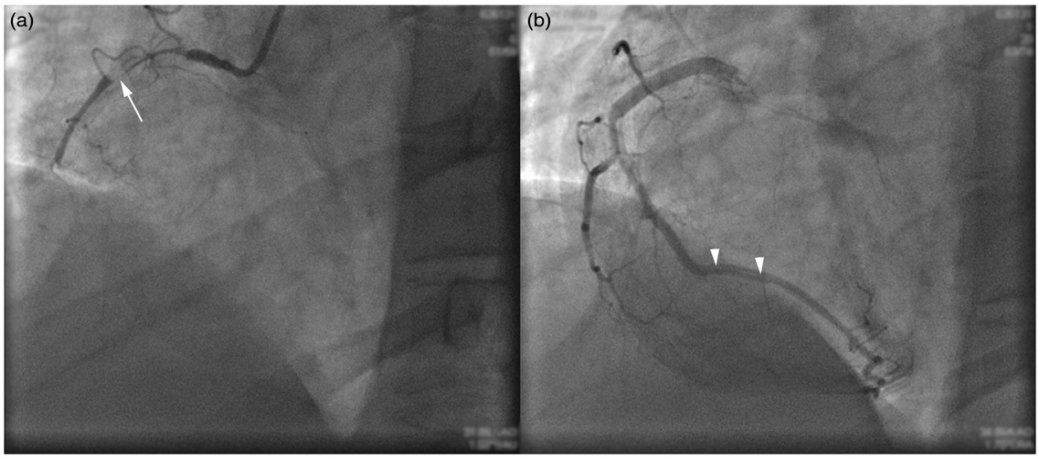


Slika 2. Cistične promjene u jetri i bubrezima

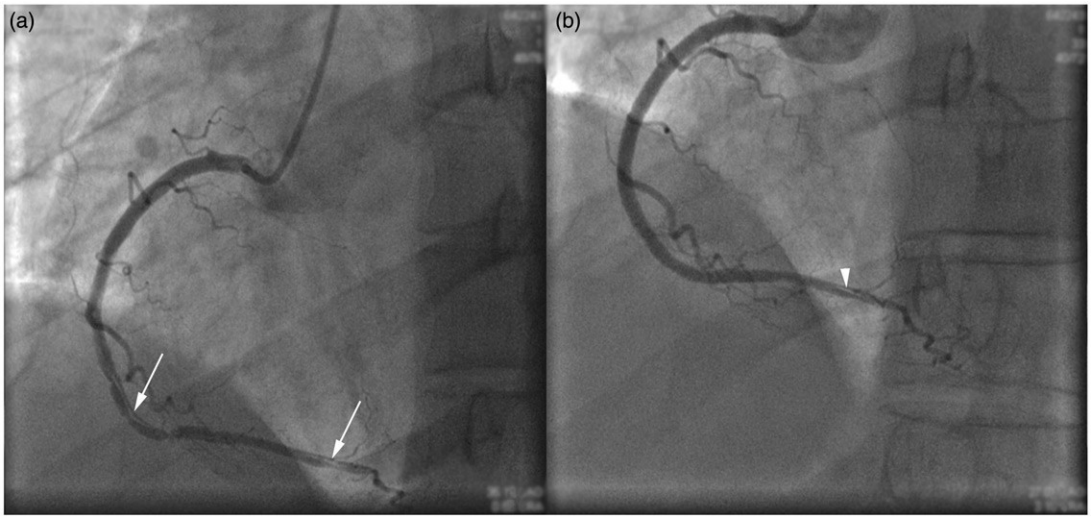
Slika 2. Ciste prisutne u bubrezima i jetri kod bolesnika sa dijagnozom ADPKD. Kao slikovna dijagnostika se koristila kompjuterizirana tomografija (CT).(3)

3.4.2.Kardiovaskularne manifestacije bolesti

ADPKD dolazi sa mnogo fenotipskih obilježja. Može se prezentirati sa cistama smještenim u bubrezima, jetri, gušterači, arahnoideji te intrakranijalnim aneurizmama i aneurizmama aorte, abnormalnostima valvule i bronhiektazijama. Kao moguće sijelo se spominju još i disekcije i aneurizme na koronarnim arterijama iako je to rjeđi slučaj.(5) Disekcija koronarnih arterija je definirana kao defekt punjenja kontrasta arterijske stjenke uz multipli radiolucentni lumen,na nekim mjestima isprekidano je stanjena stjenka arterije uz moguće linearne stenoze na arterijama na kojima nisu uočljive aterosklerotske promjene na krvnim žilama. (6) Aneurizma ili ektazija koronarne arterije podrazumijeva fokalnu ili segmentalnu dilataciju za više od 50% promjera normalno kalibrirane krvne žile.(7)



Slika 3. Koronarnom angiografijom je prikazano pod a) proksimalna disekcija desne koronarne arterije i pod b) reperfuzija arterije nakon postavljanja stenta(8)



Slika 4. Koronarnom angiografijom je prikazano pod a) disekcija desne koronarne arterije u njenom srednjem i distalnom odsječku i pod b) reperfuzija koronarne arterije nakon postavljanja dva stenta (8)

Kardiovaskularne bolesti su osnovni uzrok smrti kod bolesnika oboljelih od policistične bolesti bubrega, s time da je polovica smrtnih slučajeva uzrokovana ishemijskom bolesti srca. (8) Ishemijska bolest srca ima visoku prevalenciju kod bolesnika sa policističnom bolesti bubrega i često je prisutna prije završnog stadija bubrežnog zatajenja.(9) Uočeno je da ateroskleroza koronarnih arterija nije jedini uzrok smrti i morbiditeta kod bolesnika sa policističnom bolesti, disekcija i aneurizma koronarnih arterija također mogu uzrokovati simptome angine i infarkta miokarda te dovesti do smrti pacijenta u konačnici.

PC1 i PC2 su mutirani proteini koji su zaslužni za ADPKD. (10) Nalaze se u glatkim mišićnim stanicama i miofibroblastima u tunici mediji i u endotelnim stanicama krvnih žila. Smatra se da mutacija bilo kojeg od ovog proteina dovodi do slabljenja stjenke krvne žile. (11) Obdukcijom su utvrđena žarišna oštećenja medije na ekstrakranijalnim arterijama koje mogu predstavljati prekursorske lezije aneurizmi. (12) Mutacija gena koji igraju bitnu ulogu u policističnoj bolesti bubrega može biti

presudna za razvoj arteriopatije koja vodi prema formiranju aneurizme arterije ili njene disekcije. Analizirajući kliničke slučajeve zaključeno je da nije lako razlučiti koji je pravi uzrok disekcije koronarne arterije, jedna od mogućnosti je disekcija nastala kao posljedica endovaskularnog zahvata dok je ujedno moguća i spontana ruptura uslijed akutnog koronarnog sindroma.(22) U slučaju da je disekcija nastala kao posljedica angiografije, nije isključena mogućnost prethodne slabosti stjenke arterije uzrokovano aterosklerotskim naslagama ili mutacijama gena PKD1 i PKD2 koji uzrokuju ADPKD i time arteriopatiju. U slučaju disekcije najbolja terapija izbora je perkutana intervencija sa postavljanjem stenta. Potrebno je takve pacijente i dalje pratiti,a također postoje i slučajevi spontane rezolucije nakon disekcije arterije. (13,14)

Koronarnom angiografijom je ustanovljena veća incidencija aneurizmi koronarnih arterija kod bolesnika sa ADPKD nego u općoj populaciji.(15) Češće su aneurizme koronarnih arterija prisutne kod muškog spola koji u komorbiditetima imaju arterijsku hipertenziju i aterosklerozu te je dominantno zahvaćena desna koronarna arterija. Prosječna dob kada se dijagnosticira aneurizma koronarne arterije su 44 godine što je iznenađujuće jer po prethodnim istraživanjima samo je 16% pacijenata dobilo dijagnozu prije 50 godine života.(16) Kod bolesnika osim desne koronarne arterije nerijetko mogu biti zahvaćene i druge koronarne arterije,ti bolesnici ujedno imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu aneurizmi na drugim ekstrakranijalnim arterijama. (17,18) Još uvijek najveći broj aneurizmi koronarnih arterija se rješavaju kirurškim putem, međutim minimalno invazivna perkutana intervencija kojom se aneurizma isključuje iz cirkulacije dobiva sve veći značaj jer je manja incidencija postoperativnih komplikacija. (17,19) Klinička slika bolesnika sa koronarnom aneurizmom može biti praćena komplikacijama poput tromboze, tromboembolije, formiranjem arteriovenske

fistule, vazospazmom i rupturom. (17) Daljnja istraživanja će potvrditi dilemu trebaju li se asimptomatski bolesnici sa dijagnozom ADPKD koji imaju aneurizmu koronarne arterije u komorbiditetu liječiti.

3.5. TERAPIJA POLICISTIČNE BOLESTI BUBREGA

Liječenje ADPKD podrazumijeva liječenje komplikacija bolesti hipertenzije i kronične insuficijencije bubrega. Ukoliko je prisutna bol tada se ordiniraju analgetici i mirovanje, međutim dugotrajna upotreba analgetika može narušiti bubrežnu funkciju. Od presudne je važnosti ukloniti infekciju ako je prisutna jer infekcija ubrzava raspad bubrežnog parenhima. U vrlo teškim slučajevima kada je prisutno krvarenje, gnojenje i jaki bolovi i opstrukcija poduzimaju se postupci poput punkcije, resekcije i elektrokoagulacije bubrežnih cisti,a u krajnjem slučaju i nefrektomija. (1,2) U kroničnoj fazi ADPKD kliničke studije su pokazale da je učinak ACE inhibitora, stroge proteinske dijete sa smanjenim unosom proteina i striktno reguliranje krvnog tlaka imao mali utjecaj na očuvanje bubrežne funkcije. Preporuča se i smanjeni unos kofeina, međutim ni jedna klinička studija nije pokazala da ovakve mjere znatnije pridonose očuvanju bubrežne funkcije. Danas se smatra da bi pacijenti sa dijagnozom ADPKD trebali imati vrijednosti krvnog tlaka ispod 130/80 i to se najčešće postiže uz farmakoterapiju sa ACE inhibitorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora. (3) Bolest je progresivnog karaktera i uglavnom pacijenti završe u terminalnom stadiju kronične bubrežne insuficijencije kada se kao terapija indicira hemodijaliza odnosno transplantacija bubrega. (1)

4.RASPRAVA

Policistična bolest bubrega se nasljeđuje autosomno dominantno ili recesivno. ADPKD je uzrokovana mutacijama PKD1 i PKD2 gena, s time da je učestalija mutacija PKD1 gena koja se pojavljuje u 71% do 85% pacijenata, dok je mutacija PKD2 gena prisutna u 15% bolesnika. Međutim, 6,8% pacijenata ne pokazuje mutaciju ni u jednom od ta dva gena.(23) Relativna učestalost mutacija između PKD1 i PKD2 gena ovisi i o godištu populacije koju studija obuhvaća. U studijama su najčešće prikazani simptomatski bolesnici koji brže razvijaju kliničku sliku i tada dijagnoza ide u prilog mutacije PKD1 gena, dok pacijenti sa mutacijom PKD2 gena često nisu prikazani u studijama jer se bolest kod njih kasnije razvija pa se doima i da je učestalost mutacije PKD2 gena manja.(24) Kliničko istraživanje u starijoj populaciji je pokazalo veću učestalost u mutaciji PKD2 gena nego što je očekivano. (25)

Pacijenti sa dijagnozom ADPKD u kliničkoj slici imaju hipertenziju, hematuriju, bubrežnu insuficijenciju koje se utvrđuju rutinskim laboratorijskim testovima ili bol koja je najčešće uzrokovana bubrežnim kamencima ili infekcijom mokraćnog sustava.(23) Kod većine pacijenata bubrežna funkcija nije narušena do četrdesete godine života, a nakon tih godina najčešće se počinje smanjivati glomerularna filtracija što prosječno godišnje iznosi 4,4 do 5,9 ml/min. (26) Rizični čimbenici koji dovode do pogoršanja bubrežne funkcije su ponajprije genetski jer mutacija u PKD1 genu uzrokuje brži nastup simptoma bolesti. Daljnji čimbenici rizika su hipertenzija, brzi nastup proteinurije i hematurije u kliničkoj slici, muški spol, povećan indeks mase lijevog ventrikula te niska porođajna težina. (27) Niska porođajna težina dokazano vodi prema bržem nastupu terminalnog stadija bubrežne bolesti, a jedno istraživanje je pokazalo kako svaki kilogram djetetove tjelesne mase produžuje vrijeme nastupa

terminalnog stadija bolesti za 1,7 godina. (30) Drugi čimbenici rizika su smanjen protok kroz bubrege, povećano izlučivanje natrija urinom, povišen LDL kolesterol, visoke serumske razine urične kiseline te visoke koncentracije FGF23 (*Fibroblast growth factor 23)* koje smanjuju glomerularnu filtraciju. (28,29) Provedeno je kliničko istraživanje o komplikacijama u trudnoći kod žena sa dijagnozom ADPKD u kojem se pokazalo da je najvažniji čimbenik uspješne trudnoće dobra bubrežna funkcija. Žene koje imaju reguliran krvni tlak najčešće uspješno završe trudnoću, dok žene sa hipertenzijom su u većem riziku za gubitak ploda ili razvoj preeklampsije. Kod trudnica je veća incidencija ektopičnih trudnoća jer se smatra da je kod njih narušena struktura jajovoda i sama cilijarna funkcija u jajovodima što onda rezultira ektopičnom trudnoćom. Istraživanje je pokazalo da svaka nova trudnoća kod žene uzrokuje smanjenje klirensa kreatinina što dovodi do progresije bolesti.(31)

Dobre rezultate u terapiji ADPKD pokazuje upotreba antagonista receptora za vazopresin, povećan unos tekućine, potpuna inhibicija renin-angiotensin-aldosteronskog sustava, mTOR inhibitori i stroga kontrola krvnog tlaka. U nespecifične terapijske mjere kojima smanjujemo kardiovaskularnu smrtnost ubrajamo strogu kontrolu krvnog tlaka, smanjen unos proteina i soli i statine. Ukoliko nema kontraindikacije za upotrebu ACE inhibitora, oni predstavljaju prvu liniju lijekova za kontrolu hipertenzije. Upotrebom ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora smanjuje se progresija ADPKD. Rezultati kliničke studije su pokazali kako je za kontrolu hipertenzije dovoljna upotreba samo ACE inhibitora, nije potrebno kombinirati ACE inhibitore i blokatore angiotenzinskih receptora jer time nije dokazan veći uspjeh u terapiji.(32,33) Hiperlipidemija kod bolesnika sa ADPKD treba biti aktivno liječena uz upotrebu statina posebno kod bolesnika kod kojih je utvrđena smanjena bubrežna funkcija. Nijedno istraživanje ne dokazuje da se kod odraslih

pacijenata upotrebom statina spriječava razvoj terminalnog stadija bolesti, iako su uočeni pozitivni efekti na prokrvljenost bubrega i endotelnu funkciju pacijenata.(34,35) U pedijatrijskoj populaciji pacijenata i mlađih odraslih je rađeno istraživanje sa dvostruko slijepom probom i placebo kontrolnom skupinom kroz 3 godine gdje se nastojala utvrditi efikasnost pravastatina i utvrdilo se da se usporava napredak strukturnih oštećenja bubrega upotrebom pravastatina u tim populacijama i da se upotreba tog lijeka predlaže kao metoda prevencije progresije bolesti.(36) Pacijenti sa ADPKD se u završnim stadijima najčešće liječe hemodijalizom ili transplantacijom.

5.ZAKLJUČAK

ADPKD nastaje mutacijom gena za protein policistin, a najčešće je mutacijom zahvaćen PKD1 gen koji uzrokuje i težu kliničku sliku i raniji nastup bolesti nego kad je prisutna mutacija PKD2 gena. Bolest se najčešće dijagnosticira između 30-te i 50-te godine života. Bolest je progresivna i napreduje prema terminalnom kroničnom bubrežnom zatajenju, stoga je većina bolesnika u starijoj dobi na redovitoj hemodijalizi. U simptome koji se pojavljuju najčešće između 30-te i 50-te godine života ubrajamo mikro i makrohematuriju, bol lokaliziranu u lumbalnom dijelu, gastrointestinalni simptomi jer je bolest često praćena i sa divertikulima kolona, bubrežnim kolikama koje su posljedica ili kamenaca ili ugrušaka i arterijska hipertenzija. Bolesnici mogu imati i ekstrarenalne manifestacije bolesti od kojih su najčešće jetrene ciste i intrakranijalne i ektrakranijalne aneurizme i disekcije krvnih žila. Hipertenzija često predstavlja prvi simptom bolesti koji uz povećanje cisti i posljedičnu kompresiju bubrežnog parenhima i propadanje bubrežnog tkiva dovodi do bubrežnog zatajenja. (20) ADPKD se dijagnosticira uz pomoć ultrazvuka gdje su vidljive cistične formacije na oba bubrega različitih veličina. Ponekad su kod ADPKD prisutne komplikacije kao što su krvarenje iz cisti, supuracija ili neoplastična transformacija što predstavlja apsolutnu indikaciju za operativni zahvat.(21) Bolest ima progresivan karakter te vodi do kronične bubrežne insuficijencije koja u 2% bolesnika nastupi do 40-te godine života, 25% do 50-te i u 50% pacijenata do 70-te godine života (20), te je tada indicirana hemodijaliza i transplantacija bubrega.

6.SAŽETAK

Policistična bolest bubrega je nasljedna bolest bubrega za koju su karakteristične ciste smještene u kori i u meduli bubrega. Razlikujemo adultni oblik bolesti nasljeđen autosomno dominantno i juvenilni oblik nasljeđen autosomno recesivno. Glavnu ulogu u patogenezi bolesti imaju mutacije gena PKD1 i PKD2, s time da je u 85% slučajeva zahvaćen PKD1 gen koji pokazuje i težu kliničku sliku. Kod policistične bolesti se simptomi mogu javiti intrauterino ili kasnije u životu oko 30 godine jer ciste mogu i polako rasti. Prvi simptomi bolesti su mikro ili makrohematurija. Hematurija može biti izazvana traumom, intenzivnijom tjelovježbom ili infekcijom donjeg urinarnog sustava. Pacijenti se žale na bol koja može biti akutna i kronična. Akutna bol se povezuje sa rupturom ciste, nefrolitijazom ili infekcijom ciste ,dok kronična bol se javlja zbog cjelokupnog povećanja volumena bubrega i jetre u kojoj su često prisutne ekstrarenalne manifestacije bolesti. Najraniji znak bolesti je hipertenzija kod dotad asimptomatskih bolesnika. Glavna metoda za dijagnozu policistične bolesti je ultrazvuk pomoću kojeg se uočavaju povećani bubrezi ispunjeni sa multiplim cistama. Liječenje policistične bolesti podrazumijeva liječenje hipertenzije uz upotrebu ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora. Ako su prisutne komplikacije poput krvarenja, gnojenja, jakih bolova i opstrukcije poduzimaju se postupci poput punkcije, resekcije i elektrokoagulacije cisti, a u krajnjem slučaju i nefrektomija. Bolest ima progresivan tok i najčešće završava kroničnom bubrežnom insuficijencijom i hemodijalizom.

Ključne riječi: policistična bolest, hematurija, bol ,hipertenzija, ultrazvuk, bubrežna insuficijencija

7.SUMMARY

Polycystic kidney disease is a hereditary kidney disease characterized by a large number of cysts located in the bark and in the medulla of kidney. We can distinguish autosomal dominant form of the disease , and juvenile form inherited autosomically recessively. The main role in pathogenesis of the disease are mutations of PKD1 and PKD2 genes, with 85% of cases being affected by PKD1 genes that show a heavier clinical picture. Symptoms of the disease may occur intrauterine or later in life when the patient is about 30 years old because the cysts can grow slowly. The first symptoms of the disease that are a negative prognostic sign are micro or macrohematuria. Hematuria may be caused by trauma, intense exercise or lower urinary tract infection. Patients complain of pain that can be acute and chronic. Acute pain is associated with rupture cysts, nephrolithiasis or cyst infection, while chronic pain occurs due to the overall increase in kidney and liver volume, where extrarenal manifestation of the disease is often present. The earliest sign of the disease is hypertension in asymptomatic patients. The main method for diagnosing polycystic disease is ultrasound, which is used to detect multiple cysts in kidney. Treating polycystic disease involves treating hypertension with the use of ACE inhibitors or angiotensin blocking antagonists. If complications such as bleeding, wheezing, severe pain and obstruction are present, procedures such as puncture, resection and electrocoagulation are recommended and in severe cases nefrectomy. Disease has a progressive course and usually ends with chronic congestive kidney disorder and hemodialysis.

Key words: polycystic kidney disease, hematuria, pain, hypertension, ultrasound, renal insufficiency.

8.LITERATURA

1. Vrhovac B. Interna medicina. Naklada Ljevak, 2008;1135.
2. Šercer A. Medicinska enciklopedija. Jugoslavenski leksikografski zavod, 1967;626.
3. Gilbert S, Weiner D, Bomback A, Perazella M, Tonelli M. National Kidney Foundation's primer on kidney diseases. 6th ed. Saunders, 2014;41:362-370.
4. Medicinski priručnik za pacijente. Policistična bolest bubrega. Dostupno na:http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-bubrega-i-mokracnih-putova/metabolicke-i-prirodjene-bolesti-bubrega/policisticna-bolest-bubrega
5. Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17:173-180.
6. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;84:11 15-1122.
7. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P,et al. Aneurysmal coronary artery disease. Circulation.1983;67:134-138.
8. Rahman E, Niaz FA,Al-Suwaida A,et al.Analysis of causes of mortality in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease:A single center study. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009;20:806-810.
9. Fick GM, Johnson AM,Hammond WS,Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 1995;5:2048-2056.

10. Happe H, Peters DJ. Translational research in ADPKD: Lessons from animal models. Nat Rev Nephrol. 2014;10: 587–601.
11. Rossetti S, Harris PC. The genetics of vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Curr Hypertens Rev. 2013;9:37–43.
12. Ohara K, Kimura T, Karasawa T, et al. A large coronary aneurysm and its probable precursor lesions in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease: An implication for the process of aneurysmogenesis. Pathol Int. 2012;62:758–762.
13. Saw J. Spontaneous coronary artery dissection. Can J Cardiol. 2013;29:1027–1033.
14. Mathur M, Huda N, Cohen H, Parris T. Spontaneous right coronary artery dissection: A case of spontaneous resolution. JACC Cardiovasc Intervent. 2014;7:9–10.
15. Hadimeri H, Lamm C, Nyberg G. Coronary aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 1998;9:837–841.
16. Baman TS, Cole JH, Devireddy CM, Sperling LS. Risk factors and outcomes in patients with coronary artery aneurysms. Am J Cardiol. 2004;93:1549–1551.
17. Cohen P, O'Gara PT. Coronary artery aneurysms: A review of the natural history, pathophysiology, and management. Cardiol Rev. 2008;16:301–304.
18. Manginas A, Cokkinos DV. Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. Eur Heart J. 2006;27:1026–1031.

19. Wood FO, Trivax JE, Safian RD. Coronary artery aneurysms: Case report and review of transcatheter management strategies. Catheterization Cardiovasc Intervent. 2013;82:469–476.
20. Fučkar Ž, Španjol J . Urologija II (specijalni dio), Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 2013;73-74.
21. Fučkar Ž, Španjol J . Urologija I (opći dio), Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 2013;190-191.
22. Neves JB, Rodrigues FB, Lopes JA. Autosomal dominant polycystic kidney disease and coronary artery dissection or aneurysm :a systematic review. Ren fail. 2016;38:493-502.
23. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet. 2007; 369:1287-1301.
24. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 18:2143-60.
25. Barua M, Cil O, Paterson AD, et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD.Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 20:1833-8.
26. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. Kidney Int. 2009; 76:149-68.
27. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression.Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 25:2399-2418.
28. Helal I, McFann K, Reed B, et al. Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28:380-385.

29. Chonchol M, Gitomer B, Isakova T, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Kidney Disease Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12:1461-1469.
30. Orskov B, Christensen KB, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Low birth weight is associated with earlier onset of end-stage renal disease in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int. 2012; 81:919-24.
31. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease.Clin J Am Soc Nephrol. 1994; 5:1178-85.
32. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2014; 371:2255-2266.
33. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2014; 371:2267-76.
34. Namli S, Oflaz H, Turgut F, et al. Improvement of endothelial dysfunction with simvastatin in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Ren Fail. 2007; 29:55-9.
35. Bremmer MS, Jacobs SC. Renal artery embolization for the symptomatic treatment of adult polycystic kidney disease. Nat Clin Pract Nephrol. 2008; 4:236-7.
36. 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; 9:889-96.

9.ŽIVOTOPIS

Irma Smolčić rođena je 5.3.1993. godine u Slavonskom Brodu. Živi u Slavonskom Brodu. Pohađala je osnovnu školu Antun Mihanović u Slavonskom Brodu od 2000. do 2008. godine. Nakon završene osnovne škole upisuje Gimnaziju Matija Mesić, opći smjer. Maturirala je 2012. godine te iste godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci.