

NOTIZIE DAI CONGRESSI

L'esperienza di uno specializzando al convegno della Società Americana di Nefrologia



Doloretta Piras

Scuola di Specializzazione in Nefrologia Università degli Studi di Cagliari

Corrispondenza a: Doloretta Piras; Scuola di Specializzazione in Nefrologia Università degli Studi di Cagliari; Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Brotzu, Cagliari; mail: lorettapiras@gmail.com

Abstract

Il Congresso della Società Americana di Nefrologia è uno dei convegni nefrologici più rilevanti a livello internazionale, sia per l'alta qualità scientifica che per l'elevato afflusso di partecipanti provenienti da tutto il mondo. In questo articolo, un giovane medico in formazione specialistica racconta la sua partecipazione all'evento e sintetizza due dei numerosi argomenti trattati durante il *meeting*: il ruolo del complemento nelle microangiopatie trombotiche e la malattia del rene policistico autosomica dominante

Parole chiave: malattia del rene policistico autosomica dominante, microangiopatie trombotiche, Società Americana di Nefrologia

A postgraduate experience at the ASN's annual meeting

The annual meeting of the American Society of Nephrology (ASN) is one of the most important conferences in this field. It has a high scientific quality and it receives thousands of participants from all over the world. In this paper, a fellow in Nephrology describes her attendance to this meeting. Moreover, two topics have been selected and summarized: the role of complement in the thrombotic microangiopathy and the autosomal dominant polycystic kidney disease

Key words: American Society of Nephrology, autosomal dominant polycystic kidney disease, hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy

Introduzione

Lo stupore è stato il *leitmotiv* della mia permanenza ad Atlanta: la grandezza del centro congressi, la qualità delle sessioni, l'organizzazione ineccepibile, l'aria cosmopolita che si respirava mi hanno costantemente sorpreso. La giornata di uno specializzando al Congresso della Società Americana di Nefrologia è molto frenetica. La sveglia suona prestissimo: la prima sessione inizia alle 6.30 e si ha la possibilità di aggiornarsi mentre si fa colazione. Alle 8.00 ci si sposta nell'auditorium principale, dove ha luogo l'assemblea plenaria che inizia con l'assegnazione di riconoscimenti scientifici, cui segue una lettura magistrale: mi ha colpito soprattutto quella sulla medicina rigenerativa, i cui sviluppi offriranno avvincenti sfide ai medici della mia generazione. Dalle nove e mezza si può accedere alla sala espositiva. Come

tanti miei giovani colleghi, ho avuto la possibilità di riassumere in un poster i risultati di un lavoro che da qualche tempo ha impegnato il mio gruppo: il confronto con colleghi di maggiore esperienza è stato molto stimolante.

Più o meno alle dieci iniziano le altre sessioni: una delle cose più impegnative del convegno è quella di crearsi un programma personale, scegliendo in anticipo gli argomenti più interessanti e rinunciando ad altri, il più delle volte a malincuore. Forse è proprio percorrendo gli interminabili corridoi che uniscono una sala all'altra che ci si rende conto di quanto sia tantalico il desiderio di conoscenza!

Alla stregua della colazione, anche il pranzo diventa un'occasione per partecipare a simposi di altissimo livello. Satolli (meno di cibo e più di conoscenza), ci si sposta di nuovo al centro congressi, dove le sessioni si succedono con ritmo velocissimo.

Da medico in formazione specialistica, ho cercato di farmi guidare dalla curiosità e di privilegiare le sessioni cliniche. Mi è piaciuta moltissimo la sessione interattiva, durante la quale si cercava di risolvere i casi clinici proposti. Mi ha conquistato soprattutto l'attenzione con cui alcuni Maestri della nefrologia hanno partecipato alla discussione, a testimonianza del fatto che una viva curiosità permette di non annoiarsi (e quindi non invecchiare) mai.

Il simposio che ho preferito è stato quello sulla diagnosi delle microangiopatie trombotiche, tenuto da Patrick Nachman, Joshua Thurman e Christoph Licht, durante il quale è stato posto l'accento sul ruolo rilevante del complemento nella patogenesi di queste malattie.

Microangiopatie trombotiche primitive e complemento

Le microangiopatie trombotiche (TMA) primitive comprendono la sindrome emolitico uremica tipica (SEU-t), la sindrome emolitico uremica atipica (SEU-a) e la porpora trombotica trombocitopenica (TTP). Queste malattie hanno in comune un danno delle cellule endoteliali con successivo rilascio di sostanze che inducono l'aggregazione piastrinica con conseguente formazione di lesioni trombotiche nelle arteriole terminali e nei capillari. Tale processo genera anemia emolitica microangiopatica e danno di organi anche vitali. La diagnosi di TMA è clinica e deve essere sospettata quando concomitano trombocitopenia e anemia microangiopatica, insieme ad almeno uno dei seguenti criteri: sintomi neurologici, peggioramento della funzione renale e sintomi gastrointestinali. Per la diagnosi differenziale, è essenziale richiedere l'attività enzimatica dell'ADAMTS13 e la Shiga-toxin. Una riduzione dell'attività enzimatica (<5%) e la presenza di sintomi neurologici caratterizzano la TTP. Un peggioramento della funzione renale è proprio della SEU: nella forma "classica" si accompagna a positività per la Shiga-toxin, che risulta invece negativa nella forma atipica. In realtà, secondo alcuni autori la distinzione clinica tra queste entità patologiche potrebbe essere più sfumata, poiché in alcuni casi si è osservato un *overlap* tra le diverse forme.

Nella diagnosi differenziale della SEU-a è necessario distinguere le forme con coinvolgimento del complemento da quelle senza coinvolgimento dello stesso. In particolare, Lemaire e collaboratori hanno recentemente descritto una forma di SEU-a non associata a disregolazione del complemento e secondaria a mutazioni recessive del gene DGKE, che codifica per la diacilglicerol-chinasi ϵ , la cui perdita di funzione porterebbe a uno stato pro-trombotico con un esordio di SEU molto precoce, che non sembra essere gravata da recidive post-trapianto [1].

Nella patogenesi delle altre forme di SEU-a, il complemento gioca un ruolo cruciale. In particolare ad essere coinvolta è la via alternativa, la cui attivazione fisiologica è spontanea e continua ma finemente controllata. Nella SEU-a tale controllo è difettivo o l'attivazione è amplificata: in entrambi i casi ne consegue un'attività complementare patologicamente au-

mentata. Il risultato è un aumento dell'inflammazione (tramite C3a e C5a), della lisi cellulare (tramite formazione del complesso di attacco di membrana), dell'opsonizzazione e della fagocitosi (mediato da C3b e C4b) [2].

In circa la metà dei pazienti con SEU-a primitiva, è stata riscontrata un'alterazione del sistema del complemento, sebbene il C3 e il C4 sierico siano normali rispettivamente nell'80% e nel 93% dei casi [3] (full text) [4] [5]. Allo stesso modo, la concentrazione delle proteine regolatorie è quasi sempre normale, anche se spesso una loro alterazione costituisce il *primum movens* nella patogenesi [6] (full text). In particolare, a essere frequentemente coinvolto è il più importante regolatore della via del complemento: il fattore H (CFH). Il CFH accelera il decadimento della C3 convertasi, agisce come cofattore per il fattore I portando all'inattivazione del C3b e compete con il fattore B per il C3b. Oltre ad agire nella "fase fluida" del complemento, il CFH si lega agli iniziali depositi di C3b in presenza di specifici marcatori nelle cellule "host", inibendo così l'ulteriore deposito di C3b [7].

Il CFH è formato da 20 "short consensus repeat" (SCR, o "consensus complement protein", CCP): le prime quattro unità del dominio N-terminale sono essenziali nella regolazione, poiché sono coinvolte nell'attività di cofattore del fattore I e accelerano il decadimento del fattore C3b; la porzione C-terminale è invece coinvolta nel legame dei polianioni e del C3b. Nei pazienti con SEU-a sono state descritte più di 100 mutazioni del CFH. Quasi tutte sono localizzate nella porzione C-terminale e sono difettive nella loro capacità di legare il C3b e/o i polianioni o addirittura hanno un'aumentata affinità per il C3b [7]. Circa il 10% dei pazienti con SEU-a ha invece anticorpi rivolti contro il CFH, nella maggior parte dei casi verso la porzione C-terminale [8] (full text); nella quasi totalità dei casi è presente una mutazione delle proteine relate al fattore H, CFHR1 e CFHR3 (DEAP HUS) [8] (full text). La membrana basale glomerulare è particolarmente sensibile alle alterazioni del fattore H, perché mutazioni o anticorpi rivolti verso il CFH riducono la capacità di questa proteina di legarsi a superfici ricche di polianioni [9] [10]. Le forme caratterizzate da mutazioni del CFH sono quelle a prognosi peggiore e gravate da una maggiore ricorrenza dopo il trapianto renale [11]. Altri fattori complementari la cui perdita di funzione può innescare una TMA sono la MCP, il fattore I e la trombomodulina. In altri casi sono state invece descritte mutazioni del fattore B o del C3 che comportano un guadagno di funzione.

La sindrome emolitico uremica "classica" è invece associata alla produzione di Shiga Toxin da parte di alcuni sierotipi di *Escherichia Coli* (in primis, O157:H7), ma anche di *Shigella dysenteriae* o di altri batteri enteroemorragici. Si contrae tramite l'ingestione di cibi contaminati ed è più frequente nei bambini. Può dare sintomi gastrointestinali, come perforazione intestinale, sintomi neurologici, pancreatiti, rabdomiolisi e ischemia miocardica. La prognosi *quoad vitam* è solitamente favorevole, mentre possono esserci reliquati in quasi il 25% dei casi.

Le tossine Shiga 1 e 2 dei ceppi enteroemorragici dell'*E. Coli* si immettono nella circolazione intestinale e raggiungono così le piastrine, i monociti, le cellule renali (endoteliali, epiteliali e mesangiali) e le cellule endoteliali vascolari. Stimolano le cellule epiteliali a rilasciare chemochine e citochine; le cellule endoteliali a rilasciare larghi multimeri del fattore di von Willebrand e attivano le piastrine. Questi eventi possono promuovere l'adesione e l'aggregazione delle piastrine nei multimeri inusualmente larghi di fattore di von Willebrand.

Diverse osservazioni indicano il coinvolgimento della via alternativa del complemento anche nella SEU-t [12] [13] [14]. Di recente, è stato dimostrato che la Shiga toxin 1 attiva la via alternativa del complemento tramite induzione dell'espressione della P-selectina sulla superficie delle cellule endoteliali [15] (full text). Orth et al hanno dimostrato un'azione

della Shiga toxin 2 sulla via alternativa del complemento, sia tramite un'attivazione diretta che tramite un'inibizione del fattore H [16] (full text). Queste osservazioni potrebbero avere importanti ripercussioni sul trattamento. Tradizionalmente la SEU-t nei bambini è stata trattata con la sola terapia di supporto. Anche sulla scorta di tali studi, è stata praticata terapia con Eculizumab su tre bambini con una forma severa di SEU-t, gravata da importanti sintomi neurologici, resistente alla plasmateresi e con evidenze di attivazione del complemento, con un miglioramento importante già dopo 24 h dopo la prima somministrazione [17] (full text). Tuttavia, l'analisi retrospettiva dei dati registrati durante l'epidemia di STEC-HUS del 2011 in Germania non ha mostrato un chiaro beneficio dell'Eculizumab e sono perciò necessari ulteriori studi a riguardo [18] [19] (full text).

In conclusione, nell'ultima decade diversi studi hanno messo in evidenza il ruolo critico della disregolazione della via alternativa del complemento nelle TMA primitive [20]. Questi osservazioni hanno dato inizio a una nuova era nel trattamento di queste patologie poiché ha fornito il razionale per l'utilizzo di farmaci che agiscono bloccando il complemento. In particolare l'Eculizumab è ora ampiamente utilizzato nel trattamento della SEU-a; la sua utilità nella SEU-t è, invece, più controversa.

Uno dei seminari maggiormente istruttivi è stato quello sul monitoraggio dei pazienti con Malattia del rene policistico autosomica dominante, tenuto da Arlene Chapman, Imed Helal e Vicente Torres.

Malattia del rene policistico autosomica dominante

La malattia del rene policistico autosomica dominante (ADPKD) è una patologia sistemica secondaria alla mutazione dei geni PKD1 e PKD2, che codificano rispettivamente per la polycistina 1 e 2. L'ADPKD è la quarta causa di end stage renal disease (ESRD), ma vi è una spiccata variabilità interindividuale di progressione verso l'insufficienza renale cronica terminale, anche nell'ambito della stessa famiglia. Fino a oggi, la terapia anti-ipertensiva è stata il cardine del trattamento. In un futuro non lontano, avremo a disposizione diversi farmaci che permetteranno di rallentare la progressione della malattia: sono in corso diversi trial clinici sull'uso dell'antagonista della vasopressina tolvaptan, degli analoghi della somatostatina e dei bloccanti del sistema renina-angiotensina (RAS). Altri farmaci, come l'inibitore della chinasi ciclina dipendente roscovitina, sono in fase di studio pre-clinico.

Tuttavia, poiché queste sono terapie a lungo termine, è necessario una valutazione prognostica dei pazienti per individuare quelli che potrebbero beneficiarne e per stimare il rapporto rischio/beneficio del trattamento.

Uno dei marcatori di maggiore interesse è il volume renale totale (VRT), il cui aumento è dovuto alla crescita delle cisti renali secondaria all'accumulo di liquido al loro interno e alla proliferazione delle cellule epiteliali murali [21] [22] (full text). Il VRT aumenta progressivamente nella maggior parte dei pazienti, anche se con velocità variabile [23], è significativamente più alto nei pazienti ipertesi rispetto a quelli normotesi [24] e un suo incremento è associato a un rischio maggiore di complicanze, come il dolore lombare, la macroematuria e l'insufficienza renale. È stata descritta una correlazione inversa tra VRT e filtrato glomerulare (GFR). Tuttavia, poiché un aumento anche importante del volume renale precede una riduzione del GFR, il VRT può essere considerato un marcatore più precoce di danno renale rispetto al GFR stesso. Infatti, in un primo momento, la perdita di parenchima secondaria alla formazione e alla crescita delle cisti è compensata dalle unità filtranti indenni e, nella maggior parte dei pazienti, la funzione renale è normale fino alla quarta-sesta decade di vita, quando già vi è un aumento del volume renale. Per lo stesso motivo, la storia naturale della malattia è inizialmente caratterizzata da un'iperfiltrazione glomerulare, che è stata

quindi proposta come marcatore precoce di rischio, in particolare se associata a un aumento del volume renale [25] (full text). La funzione renale inizia a declinare solo tardivamente, quando i reni sono marcatamente ingrossati e distorti: da quel momento, il declino del GFR è molto più veloce rispetto alla riduzione della funzione renale secondaria all'invecchiamento (circa 4,4-5,9 ml/min/anno) [26]. Stimare la crescita del volume totale renale, misurato con la risonanza magnetica o con l'ecografia, aiuta a stratificare i pazienti a maggior rischio di progressione.

Nel 60% dei pazienti con ADPKD vi è un riscontro di ipertensione arteriosa entro il trentesimo anno di età e la sopravvivenza renale di questi pazienti è peggiore rispetto a quella degli individui normotesi o con una diagnosi di ipertensione arteriosa più tardiva [27] (full text). Nella maggior parte dei casi, il suo riscontro precede il declino della funzionalità renale. La patogenesi dell'ipertensione arteriosa nell'ADPKD è multifattoriale ed è in buona parte mediata dall'attivazione intrarenale del RAS. Nell'ADPKD, il RAS è attivato in risposta a una ridotta sintesi endoteliale di ossido nitrico e all'ischemia renale che consegue all'espansione delle cisti renali. L'attivazione del RAS, la ridotta produzione di ossido nitrico, l'aumento dell'attività simpatica e della sintesi di endotelina causano inoltre vasocostrizione renale e portano a un rimodellamento del microcircolo [28]. Tramite la risonanza magnetica è possibile misurare il flusso sanguigno renale, la cui riduzione è precoce nell'ADPKD ed è associata con un aumento del volume renale totale, costituendo così un fattore prognostico [29] (full text).

È stato recentemente dimostrato che elevati livelli di uricemia sono associati a una precoce insorgenza di ipertensione arteriosa, a un maggior volume renale e a una peggior sopravvivenza renale [30]. Non è stato però ancora dimostrato se i pazienti affetti da ADPKD e iperuricemia possano trarre beneficio da una terapia ipouricemizzante.

L'ADPKD non è caratterizzata da proteinuria; tuttavia, se è presente, identifica un sottogruppo di pazienti con danno renale più severo e da una prognosi renale infausta [31] (full text), oltre a essere correlata con l'ipertensione arteriosa.

Tra i fattori di rischio non modificabili sono stati descritti il sesso maschile, le mutazioni del gene PKD1, e una diagnosi in età giovanile. Sono stati proposti come marcatori di prognosi alcuni biomarker urinari associati a danno e infiammazione tubulare, come l'NGAL, l'H-FABP, la KIM-1 e la MCP-1 [25] (full text). Alti livelli di copeptina, marcatore surrogato della vasopressina, sono stati associati a prognosi peggiore [32] (full text). Torres e altri hanno identificato tre potenziali fattori modificabili associati a progressione della malattia: il colesterolo HDL, l'escrezione urinaria di sodio e l'osmolalità urinaria, rispettivamente come surrogati di malattia vascolare, di introito salino e dell'effetto della vasopressina sul rene [33] (full text). Recentemente è stata inoltre valutata l'analisi proteomica delle urine come metodo non invasivo di valutazione prognostica dell'ADPKD [34] (full text).

In conclusione, negli ultimi anni sono stati identificati diversi fattori associati a rapida progressione dell'ADPKD. Questo ci permetterà di identificare i pazienti a maggior rischio e di personalizzare così il trattamento.

Bibliografia

[1] Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nature genetics* 2013 May;45(5):531-6

[2] Waters AM, Licht C aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2011 Jan;26(1):41-57

- [3] Pickering MC, de Jorge EG, Martinez-Barricarte R et al. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *The Journal of experimental medicine* 2007 Jun 11;204(6):1249-56 (full text)
- [4] Ariceta G, Besbas N, Johnson S et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2009 Apr;24(4):687-96
- [5] Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *British journal of haematology* 2010 Jan;148(1):37-47
- [6] Noris M, Caprioli J, Bresin E et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Oct;5(10):1844-59 (full text)
- [7] Ferreira VP, Pangburn MK, Cortés C et al. Complement control protein factor H: the good, the bad, and the inadequate. *Molecular immunology* 2010 Aug;47(13):2187-97
- [8] Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Feb;16(2):555-63 (full text)
- [9] Manuelian T, Hellwege J, Meri S et al. Mutations in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in hemolytic uremic syndrome. *The Journal of clinical investigation* 2003 Apr;111(8):1181-90
- [10] Sánchez-Corral P, Pérez-Caballero D, Huarte O et al. Structural and functional characterization of factor H mutations associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *American journal of human genetics* 2002 Dec;71(6):1285-95
- [11] Noris M, Remuzzi G Atypical hemolytic-uremic syndrome. *The New England journal of medicine* 2009 Oct 22;361(17):1676-87
- [12] Kaplan BS, Thomson PD, MacNab GM et al. Letter: Serum-complement levels in haemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* 1973 Dec 29;2(7844):1505-6
- [13] Monnens L, Hendrickx G, van Wieringen P et al. Letter: Serum-complement levels in haemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* 1974 Aug 3;2(7875):294
- [14] Robson WL, Leung AK, Fick GH et al. Hypocomplementemia and leukocytosis in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 1992;62(3):296-9
- [15] Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2011 Jul 1;187(1):172-80 (full text)
- [16] Orth D, Ehrlenbach S, Brockmeyer J et al. EspP, a serine protease of enterohemorrhagic *Escherichia coli*, impairs complement activation by cleaving complement factors C3/C3b and C5. *Infection and immunity* 2010 Oct;78(10):4294-301 (full text)
- [17] Lapeyraque AL, Malina M, Fremaux-Bacchi V et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *The New England journal of medicine* 2011 Jun 30;364(26):2561-3 (full text)
- [18] Kielstein JT, Beutel G, Fleig S et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Oct;27(10):3807-15
- [19] Karpman D Management of Shiga toxin-associated *Escherichia coli*-induced haemolytic uraemic syndrome: randomized clinical trials are needed. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Oct;27(10):3669-74 (full text)
- [20] Noris M, Mescia F, Remuzzi G et al. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nature reviews. Nephrology* 2012 Nov;8(11):622-33
- [21] Grantham JJ The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1996 Dec;28(6):788-803
- [22] Helal I, Reed B, Schrier RW et al. Emergent early markers of renal progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients: implications for prevention and treatment. *American journal of nephrology* 2012;36(2):162-7 (full text)
- [23] Grantham JJ Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* 2008 Oct 2;359(14):1477-85
- [24] Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney international* 1990 Dec;38(6):1177-80
- [25] Helal I, Reed B, McFann K et al. Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Oct;6(10):2439-43 (full text)
- [26] Torres VE, Harris PC Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney international* 2009 Jul;76(2):149-68
- [27] Johnson AM, Gabow PA Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1997 Oct;8(10):1560-7 (full text)
- [28] Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F et al. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease* 2010 Mar;17(2):153-63
- [29] Meijer E, Rook M, Tent H et al. Early renal abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Jun;5(6):1091-8 (full text)
- [30] Helal I, McFann K, Reed B et al. Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Feb;28(2):380-5
- [31] Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA et al. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1994 Dec;5(6):1349-54 (full text)
- [32] Zitzema D, Boertien WE, van Beek AP et al. Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Jun;7(6):906-13 (full text)

[33] Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2011 Mar;6(3):640-7 (full text)

[34] Kistler AD, Serra AL, Siwy J et al. Urinary proteomic biomarkers for diagnosis and risk stratification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicentric study. *PLoS one* 2013;8(1):e53016 (full text)