

Zaburzenia metaboliczne w autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek

Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą nerek, występującą z częstością 1:1000 żywych urodzeń. ADPKD jest chorobą ogólnoustrojową, która poza torbielami w obu nerkach, wątrobie i trzustce, objawia się również nadciśnieniem tętniczym, tętniakami podstawy mózgu oraz wypadaniem płata zastawki mitralnej. Istotnym elementem tej choroby jest również zaburzony metabolizm, który może mieć związek z postępowaniem przewlekłej choroby nerek oraz innymi jej powikłaniami. Celem niniejszej publikacji jest przegląd najnowszego piśmiennictwa dotyczącego zmian w metabolizmie u chorych z ADPKD.

(NEFROL. DIAL. POL. 2017, 21, 19-21)

Metabolic abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease.

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common genetically determined kidney disease, with incidence 1:1000 births. ADPKD is a systemic disorder, which manifest itself not only with cysts in kidneys, liver and pancreas, but also arterial hypertension, brain aneurysms and mitral valve prolapse. Another significant element of this disease is dysfunctional metabolism, which can lead to the progression of chronic kidney disease or complications. The aim of this paper is to summarize the literature concerning metabolic abnormalities in ADPKD.

(NEPROL. DIAL. POL. 2017, 21, 19-21)

Wstęp

Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą nerek, występującą z częstością 1:1000 żywych urodzeń. ADPKD jest chorobą charakteryzującą się występowaniem mnogich torbieli w obrębie nerek, wątroby i trzustki. Wraz ze wzrostem torbieli niszczone jest prawidłowa struktura nerki. Przyjmuje się, że ADPKD jest czwartą co do częstości przyczyną schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego [1]. ADPKD jest chorobą ogólnoustrojową, ponieważ poza występowaniem torbieli objawia się nadciśnieniem tętniczym, tętniakami tętnic podstawy mózgu, wypadaniem płata zastawki mitralnej oraz przepuklinami brzuszными [2]. Istotą choroby jest mutacja w obrębie genów PKD1 lub PKD2, kodujących odpowiednio białka polycystynę 1 (PC1) i polycystynę 2 (PC2). PC1 jest białkiem odpowiedzialnym za adhezję komórkową, a PC2 jest kanałem wapniowym. Razem tworzą kompleks pełniący funkcję regulatorową, a jego nieprawidłowe działanie prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP, aktywacji szlaku kinaz ERKs/MAPK oraz mTOR, a co za tym idzie wzmożonej proliferacji komórek, zmniejszonej apoptozy oraz wydzielenia płynu do wnętrza torbieli [3]. Ekspresja wyżej wymienionych białek nie ogranicza się wyłącznie do nerki, stąd ogólnoustrojowy obraz choroby [4].

Ostatnie doniesienia sugerują istotny wpływ zaburzeń metabolicznych na przebieg ADPKD oraz rozwój powikłań, szczególnie sercowo – naczyniowych. Celem

niniejszej pracy jest przegląd piśmiennictwa dotyczącego zmienionego metabolizmu u chorych z ADPKD.

Gospodarka węglowodanowa

Podstawowym źródłem energii dla komórki jest glukoza, która po przetransportowaniu do cytozolu, ulega fosforylacji, a następnie na skutek kolejnych przemian enzymatycznych zostaje przekształcona do dwóch cząsteczek pirogronianu, z uwolnieniem dwóch cząsteczek ATP. Proces ten nazwany jest glikolizą beztlenową. W warunkach prawidłowych, przy obecności tlenu, cząsteczki pirogronianu przechodzą do mitochondrium, by wejść do cyklu kwasów trkarboksylowych. W wyniku tego procesu, czyli fosforylacji oksydacyjnej, z jednej cząsteczki glukozy uzyskiwane jest aż 36 cząsteczek ATP [5]. W badaniach przeprowadzonych przez Rowe i wsp. udowodniono, że pomimo obecności tlenu, komórki nabłonka torbieli w ADPKD preferują metabolizm na drodze glikolizy niż fosforylacji oksydacyjnej. Identyczne zjawisko zachodzi w komórkach nowotworowych i nazywamy to efektem Warburga [6]. Dowiedziano także, że w komórkach tych zwiększona jest ekspresja białek odpowiedzialnych za glikolizę, a zmniejszona białek glukoneogenezy [7]. W ADPKD nadekspresji ulega białko Lin28, które poprzez wpływ na heksokinazę, główne białko regulatorowe glikolizy, przyczynia się do występowania efektu Warburga [8]. W związku z wyżej opisanym mechanizmem przeprowadzono badania nad wpływem inhibitora glikolizy, jakim jest 2-deoksy-D-glukoza, na rozwój torbieli w modelach zwierzęcych ADPKD,

Magda FLISZKIEWICZ¹
Andrzej KULESZA¹
Mariusz NIEMCZYK¹

¹Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych; Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek

Słowa kluczowe:

- autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek
- zaburzenia metaboliczne
- cukrzyca
- dyslipidemia

Key words:

- autosomal dominant polycystic kidney disease
- metabolic abnormalities
- diabetes mellitus
- dyslipidemia

Adres do korespondencji:

Magda Fliszkiwicz
Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM,
ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa.
Tel.: (+48 22) 502 16 41
Faks: (+48 22) 502 21 27
e-mail: magda.m.fliszkiwicz@gmail.com

uzyskując istotne zmniejszenie tempa wzrostu torbieli [9].

Nie jest także jasne jaki wpływ ma ADPKD na wydzielanie insuliny oraz insulinooporność. U pacjentów z ADPKD oraz prawidłową funkcją nerek obserwowano zarówno zwiększoną insulinooporność [10], jak również nieprawidłowe wydzielanie insuliny po doustnym teście obciążenia glukozą (OGTT) [11]. Związek pomiędzy wystąpieniem cukrzycy potrancyplantacyjnej (PTDM, post – transplant diabetes mellitus) oraz nowo rozpoznanej cukrzycy po transplatacji (NODAT, *new – onset of diabetes after transplantation*), a ADPKD nie jest jednoznaczny. Spośród przeprowadzonych metaanaliz [12,13,14] nie można potwierdzić, że ADPKD jest czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy po transplatacji, jednakże nie wykluczają one takiego związku. Może to być spowodowane różnymi metodami używanymi w poszczególnych badaniach i małą liczebnością grup badanych, dlatego konieczne są dalsze analizy. Pomimo niepewnych danych dotyczących rozwoju cukrzycy w ADPKD, zaproponowany został możliwy mechanizm tego zjawiska, jakim jest częstsze występowanie antygeny HLA-B27 [15].

Końcowe produkty glikacji (AGEs, advanced glycation end products) są produktem nienezymatycznego przyłączenia glukozy do białek, tłuszczu, kwasów nukleinowych i innych. AGEs łączą się ze swoistymi receptorami RAGE (*receptor for AGE*), uaktywniając tym samym szlaki komórkowe odpowiedzialne za proliferację komórek i stres oksydacyjny [16]. W ADPKD, zaobserwowano zwiększone stężenie ligandów dla RAGE, nie jest jednak jasne w jaki sposób ich akumulacja wpływa na przebieg choroby i ewentualny rozwój zaburzeń metabolicznych.

Gospodarka lipidowa

W swoim badaniu Menezes i wsp. udowodnili, że myszy pozbawione genu dla PC1 prezentują zmniejszoną oksydację kwasów tłuszczowych, przez co nie mogą one zostać użyte jako źródło energii w komórce, są kumulowane i następnie przekształcane w innych szlakach metabolicznych [17]. Ponadto zaobserwowano, że nawet niewielkie zmniejszenie ilości tłuszczów przyjmowanych w diecie znacznie zmniejsza wzrost całkowitej objętości nerek (TKV, *total kidney volume*) i pogarszanie funkcji nerek [17,18]. W innych badaniach ustalono zwiększoną ekspresję genów odpowiedzialnych za syntezę i transport apolipoprotein, w stosunku do zdrowych komórek. Wiązane jest to ze zwiększoną aktywnością czynnika transkrypcyjnego HNF-4 α , który prawdopodobnie jest regulowany przez policystynę [19]. Z drugiej strony obserwowano znaczne zmniejszenie stężenia apoA1, głównego składnika lipoprotein o dużej gęstości (HDL, high density lipoprotein), które mają działanie przeciwzapalne i przeciwproliferacyjne [20].

Proces zapalny oraz wzmożony stres oksydacyjny są obecne na każdym etapie ADPKD i są związane z progresją choroby oraz rozwojem powikłań sercowo – naczyniowych [21]. O aktywności tych procesów w ADPKD świadczą podwyższone stę-

żenia produktów cyklooksygenazy COX oraz lipooksygenazy LOX, jakimi są m.in. prostaglandyny, 5 – HETE (kwas 5 – hydroksyeikozapentaenowy) oraz 13 - HODE (kwas 13-hydroksyoktadecadienowy), które są obecne u chorych także we wczesnym okresie choroby, z prawidłową funkcją nerek [22]. Oksydacja lipoprotein o małej gęstości (LDL, low – density lipoprotein) leży u podłoża miażdżycy, co za tym idzie nadciśnienia tętniczego oraz pogorszenia funkcji nerek. Stąd pomysł, by w leczeniu ADPKD zastosować statyny, które działają nie tylko hipolipemizująco, ale także przeciwzapalnie oraz przeciwproliferacyjnie. Statyny są zalecane u każdego chorego z przewlekłą chorobą nerek [23], jednak są badania wskazujące na spowolnienie progresji ADPKD, szczególnie jeśli są włączone we wczesnym okresie choroby [24]. Kolejnym przykładem zaburzenia metabolizmu lipidów, które ma wpływ na szybszy rozwój choroby jest obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL. W dużym badaniu CRISP (*Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease*) zaobserwowano wyraźny związek niskiego stężenia HDL w surowicy z szybszym wzrostem TKV [25]. Dokładny mechanizm tego zjawiska nie został jeszcze ustalony.

Gospodarka wapniowo - fosforanowa

W badaniach Xiao i wsp. udowodniono, że w osteoblastach i osteocytach zachodzi wzmożona ekspresja PC1, która bierze udział zarówno w osteogenezie, jak i chondrogenie. W homozygotycznym mysim modelu choroby zaobserwowano znaczne malformacje kostne oraz osteochondrodysplazję [26]. U ludzi, ze względu na to, że postać homozygotyczna ADPKD jest letalna, objawy kostne mogą nie występować lub są bardzo łagodne. Niemniej, opisano przypadki kliniczne chorych z rozpoznaniem ADPKD i malformacjami kostnymi [27].

PC1 może mieć także związek z gospodarką fosforanową. Z badań przeprowadzonych przez Pavik i wsp. wynika, że w ADPKD, znacznie częściej niż w przewlekłej chorobie nerek o innej etiologii, występuje hipofosfatemia. Poza obniżonym stężeniem fosforanów w ADPKD występowało 4 – krotnie wyższe stężenie czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23, fibroblast growth factor), przy prawidłowych poziomach parathormonu oraz witaminy D [28]. FGF23 jest białkiem, które zwiększa wydalanie fosforanów poprzez hamowanie ich resorpcji w kanalikach nerkowych. Nie jest jednak jasne jaki wpływ mają wyżej wymienione obserwacje na postęp ADPKD i konieczne są dalsze badania.

Kamica nerkowa występuje u około 20% pacjentów z ADPKD, czyli 10 – krotnie częściej niż w populacji ogólnej, a kamienie zbudowane są głównie z kwasu moczowego oraz szczawianu wapnia [29]. Początkowo sądzono, że przyczyną zastoju moczu i rozwoju kamicy jest zmieniona anatomia policystycznych nerek, ponieważ u chorych z większą objętością nerek i większą ilością torbieli częściej dochodziło do wytrącania się złożeń. Obecnie wiadomo, że zaburzenia metaboliczne mają dodatkowy wpływ na rozwój choroby. U wszystkich chorych z ADPKD, także bez kamicy, znacznie częściej

niż u zdrowych, występuje hipocytraturia oraz hipomagnezuria. Zarówno cytryniany, jak i magnez mają działanie hamujące krystalizację [30]. Co ciekawe, zaobserwowano, że u pacjentów z ADPKD, TKV jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia magnezu w surowicy [31].

Równowaga kwasowo-zasadowa

Zaburzenia równowagi kwasowo – zasadowej nie są głównym objawem ADPKD, jednak nie jest do końca jasne jaki mają one wpływ na rozwój choroby, głównie ze względu na małą ilość badań. Zauważono, że u chorych z ADPKD zmniejszone jest wydzielanie amoniaku do moczu, przy prawidłowej jego produkcji. Skutkiem tego jest obniżenie pH moczu poniżej 5,5, zmniejszone wydzielanie cytrynianów i większe ryzyko kamicy. Występowanie tych zmian związane jest ze zmniejszoną zdolnością zagęszczania moczu, która jest obecna już we wczesnej fazie choroby. Pomimo zmniejszonego wydalania amoniaku w ADPKD nie obserwuje się kwasowicy metabolicznej [32]. W modelu zwierzęcym zaproponowano możliwy mechanizm tego zjawiska, jakim jest zwiększona aktywność wymiennika Na⁺/H⁺ w nabłonku cewek zbiorczych. Jednakże u myszy doświadczalnych bardzo szybko dochodziło nie tylko do zakwaszania moczu, ale także do objawowej kwasowicy. Przypuszcza się także, że pH moczu może być w przyszłości badaniem przesiewowym w kierunku ADPKD [33].

Kwas moczowy i dna moczanowa

Istnieje związek pomiędzy hiperurykemią, progresją ADPKD i rozwojem powikłań. Zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi stwierdzono, że podwyższone stężenie kwasu moczowego jest czynnikiem progresji ADPKD, powoduje szybszy rozwój nadciśnienia tętniczego i powikłań naczyniowych. Prawdopodobną przyczyną tego zjawiska jest wpływ kwasu moczowego na funkcję śródbłonna, poprzez zmniejszenie wytwarzania tlenu azotu oraz działanie prozapalnie, drogą szlaków TNF α oraz TNF β [34]. W innym badaniu udowodniono, że hiperurykemia wiąże się z wczesnym początkiem nadciśnienia, większym ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek oraz szybszym wzrostem TKV, jednak nie potwierdzono wpływu na pogorszenie funkcji nerek [35].

Wydzielanie kwasu moczowego z moczem zależy od równowagi pomiędzy przesączaniem kłębuszkowym, resorpcją w kanalikach nerkowych, a aktywną sekrecją. Jak wspomniano wyżej, mocz chorych z ADPKD ma odczyn kwasowy. Według Kanbara i wsp. kwas moczowy jest resorbowany w większym stopniu z moczu o niższym pH [36], w związku z tym hiperurykemia powinna występować u wszystkich chorych z ADPKD już we wczesnym okresie choroby. Jednakże dane z piśmiennictwa są niejednoznaczne. Obserwowano zwiększone stężenie kwasu moczowego i częstsze występowanie objawowej dny moczanowej u pacjentów z ADPKD z prawidłową funkcją nerek, niż u chorych z przewlekłą chorobą nerek z innej przyczyny, a stężenie kwasu moczowego korelowało z obniżaniem się GFR [37, 38]. W innych badaniach stwier-

dzono jednakże, że poziom kwasu moczowego i jego metabolizm jest prawidłowy u chorych z ADPKD i niezmienną funkcją nerek, a hiperurykemia ujawnia się dopiero po istotnym obniżeniu klirensu kreatyniny [39, 40].

Hiperaldosteronizm i gospodarka elektrolitowa

W badaniu Lai i wsp. zaobserwowano, że u 33% pacjentów z ADPKD występuje pierwotny hiperaldosteronizm, który związany był z większym przerostem mięśnia lewej komory (LVH, left ventricular hypertrophy), wskaźnikiem HOMA – IR oraz poziomem homocysteiny, a także ze zmniejszonym stężeniem witaminy D oraz obniżoną dylatacją tętnicy promieniowej (FMD, flow – mediated dilation), czyli narządkiem służącym do predykcji ryzyka sercowo – naczyniowego. Przyczyną hiperaldosteronizmu może być ektopowe wydzielanie reniny, angiotensynogen oraz angiotensyny II przez komórki nabłonka torbieli [41]. W związku z powyższym badaniem zasugerowano, że rutynowe badanie chorych z ADPKD w kierunku hiperaldosteronizmu może być zasadne. Pomimo towarzyszącego zwiększonego stężenia aldosteronu zaburzenia elektrolitowe, w postaci hipokalemii występują u chorych z ADPKD kazuistycznie [42, 43].

Wnioski

ADPKD wiąże się z wieloma nieprawidłowościami metabolizmu, jednak ich znaczenie w rozwoju i progresji choroby nie jest jeszcze wyjaśnione. Wydaje się, że bardziej szczegółowe badania mogą okazać się niezwykle istotne, szczególnie te dotyczące zaburzeń metabolizmu węglowodanów i rozwoju cukrzycy w ADPKD. Monitorowanie zaburzeń metabolicznych w tej grupie pacjentów może spowolnić progresję choroby oraz zmniejszyć ilość powikłań.

Piśmiennictwo

1. Rangan GK, Tchan MC, Tong A, Wong AT, Nankivell BJ: Recent advances in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Intern Med J.* 2016; 46: 883-892.
2. Torres VE, Harris PC, Pirson Y: Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369: 1287-1301.
3. Shibasaki S, Yu Z, Nishio S, Tian X, Thomson RB. et al: Cyst formation and activation of the extracellular regulated kinase pathway after kidney specific inactivation of Pkd1. *Hum Mol Genet.* 2008; 17: 1505-1516.
4. Ong AC, Harris PC: A polycystin-centric view of cyst formation and disease: the polycystins revisited. *Kidney Int.* 2015; 88: 699-710.
5. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB: Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324: 1029-1033.
6. Rowe I, Boletta A: Defective metabolism in polycystic kidney disease: potential for therapy and open questions. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 1480-1486.
7. Rowe I, Chiaravalli M, Mannella V, Ulisse V, Quilici G. et al: Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. *Nat Med.* 2013; 19: 488-493.
8. Docherty CK, Salt IP, Mercer JR: Lin28A induces

energetic switching to glycolytic metabolism in human embryonic kidney cells. *Stem Cell Res Ther.* 2016; 7: 78.

9. Chiaravalli M, Rowe I, Mannella V, Quilici G, Canu T. et al: 2-Deoxy-d-Glucose ameliorates PKD progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 1958-1969.
10. Varesangthip K, Tong P, Wilkinson R, Thomas TH: Insulin resistance in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1997; 52: 503-508.
11. Pietrzak-Nowacka M, Safranow K, Byra E, Nowosiad M, Marchelek-Mysliwiec M. et al: Glucose metabolism parameters during an oral glucose tolerance test in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010; 70: 561-567.
12. Mao Z, Xie G, Ong AC: Metabolic abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30: 197-203.
13. Yang B, Chen S, Yang G, Mei C, Ong A. et al: New onset diabetes after kidney transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: systematic review protocol. *BMJ Open.* 2015; 5: e008440.
14. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vijayvargiya P, Anthonot P, Erickson SB: The risk for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Diabetes* 2016; 40: 521-528.
15. Pietrzak-Nowacka M, Safranow K, Nowosiad M, Dębska-Słizień A, Dziewanowski K. et al: HLA-B*27 is a potential risk factor for posttransplantation diabetes mellitus in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Transplant Proc.* 2010; 42: 3465-3470.
16. Park EY, Kim BH, Lee EJ, Chang E, Kim DW. et al: Targeting of receptor for advanced glycation end products suppresses cyst growth in polycystic kidney disease. *J Biol Chem.* 2014; 289: 9254-9262.
17. Menezes LF, Lin CC, Zhou F, Germino GG: Fatty acid oxidation is impaired in an orthologous mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *EBioMedicine.* 2016; 5: 183-192.
18. Jayapalan S, Saboorian MH, Edmunds JW, Auke-HM: High dietary fat intake increases renal cyst disease progression in Han:SPRD-cy rats. *J Nutr.* 2000; 130: 2356-2360.
19. Allen E, Piontek KB, Garrett-Mayer E, Garcia-Gonzalez M, Gorelick KL. et al: Loss of polycystin-1 or polycystin-2 results in dysregulated apolipoprotein expression in murine tissues via alterations in nuclear hormone receptors. *Hum Mol Genet.* 2006; 15: 11-21.
20. Yoo KH, Kim YN, Lee MJ, Seong JK, Park JH: Identification of apolipoproteinA1 reduction in the polycystic kidney by proteomics analysis of the Mxi1-deficient mouse. *Proteomics* 2009; 9: 3824-3832.
21. Menon V, Rudym D, Chandra P, Miskulin D, Perrone R. et al: Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 7-13.
22. Klawitter J, Klawitter J, McFann K, Pennington AT, Abebe KZ. et al: Bioactive lipid mediators in polycystic kidney disease. *J Lipid Res.* 2014; 55: 1139-1149.
23. Mallett A, Lee VW, Mai J, Lopez-Vargas P, Rangan GK: KHA-CARI Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Guideline: Pharmacological Management. *Semin Nephrol.* 2015; 35: 582-589.
24. Ecdler T: Statins in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31: 1194-1196.
25. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, Mrug M, Bae KT. et al: Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 640-647.
26. Xiao Z, Zhang S, Magenheimer BS, Luo J, Quarles

LD: Polycystin-1 regulates skeletogenesis through stimulation of the osteoblast-specific transcription factor RUNX2-II. *J Biol Chem.* 2008; 283: 12624-12634.

27. Mekahli D, Bacchetta J: From bone abnormalities to mineral metabolism dysregulation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 2089-2096.
28. Pavik I, Jaeger P, Kistler AD, Poster D, Krauer F. et al: Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease have elevated fibroblast growth factor 23 levels and a renal leak of phosphate. *Kidney Int.* 2011; 79: 234-240.
29. Torres VE, Erickson SB, Smith LH, Wilson DM, Hattery RR. et al: The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic disease. *Am J Kidney Dis.* 1988; 11: 318-325.
30. Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J, Glass MA, Townsend R. et al: Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 53-57.
31. Pietrzak-Nowacka M, Safranow K, Palacz J, Golembiewska E, Marchelek-Mysliwiec M. et al: Association of kidney and cysts dimensions with anthropometric and biochemical parameters in patients with ADPKD. *Ren Fail.* 2015; 37: 798-803.
32. Torres VE, Keith DS, Offord KP, Kon SP, Wilson DM: Renal ammonia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1994; 45: 1745-1753.
33. Olteanu D, Liu X, Liu W, Roper VC, Sharma N. et al: Increased Na⁺/H⁺ exchanger activity on the apical surface of a cilium-deficient cortical collecting duct principal cell model of polycystic kidney disease. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012; 302: 1436-1451.
34. Helal I, McFann K, Reed B, Yan XD, Schrier RW. et al: Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 380-385.
35. Han M, Park HC, Kim H, Jo HA, Huh H. et al: Hyperuricemia and deterioration of renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2014; 15: 63.
36. Kanbara A, Miura Y, Hyogo H, Chayama K, Seyama I: Effect of urine pH changed by dietary intervention on uric acid clearance mechanism of pH-dependent excretion of urinary uric acid. *Nutr J.* 2012; 11: 39.
37. Mejias E, Navas J, Llubes R, Martínez-Maldonado M: Hyperuricemia, gout, and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med Sci.* 1989; 297: 145-148.
38. Hosoya T, Ichida K, Tabe A, Sakai O: A study of uric acid metabolism and gouty arthritis in patients with polycystic kidney. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 1993; 35: 43-48.
39. Kaehny WD, Tangel DJ, Johnson AM, Kimberling WJ, Schrier RW. et al: Uric acid handling in autosomal dominant polycystic kidney disease with normal filtration rates. *Am J Med.* 1990; 89: 49-52.
40. Mavromatidis K, Magoula I, Tsapas G: Urate homeostasis in polycystic kidney disease: comparison with chronic glomerulonephritic kidney. *Ren Fail.* 2002; 24: 447-459.
41. Lai S, Petramala L, Mastroluca D, Petraglia E, Di Gaeta A. et al: Hyperaldosteronism and cardiovascular risk in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e4175.
42. Vutthikraivit W, Assanatham M, Sriprapradang C: Hypokalemic Hypertension Leading to a Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Electrolyte Blood Press.* 2016; 14: 11-15.
43. Chow KM, Ma RC, Szeto CC, Li PK: Polycystic kidney disease presenting with hypertension and hypokalemia. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 270-272.