



โรคถุงน้ำในไตจากสาเหตุ ทางพันธุกรรม (polycystic kidney disease)

สมกัญญา ตั้งสง่า

บทนำ

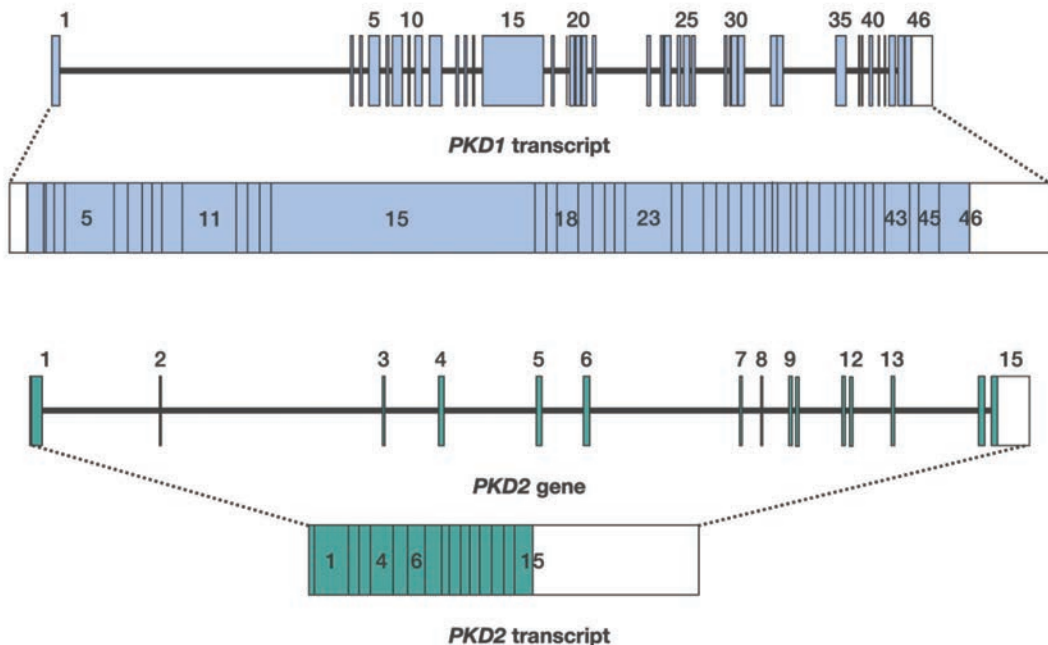
โรคถุงน้ำในไตจากสาเหตุทางพันธุกรรม (polycystic kidney disease, PKD) เป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ก่อให้เกิดถุงน้ำจำนวนมากในไต ซึ่งมีผลต่อไตในทั้งเชิงโครงสร้างและการทำงาน โดยสามารถแบ่งโรคถุงน้ำในไตจากสาเหตุทางพันธุกรรมได้เป็นสองประเภทหลักคือ โรคถุงน้ำในไตชนิดถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะเด่น เรียกว่า autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) และโรคถุงน้ำในไตชนิดถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะด้อย เรียกว่า autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)

โรค autosomal dominant polycystic kidney disease เป็นโรคไตที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุดในการตรวจทุกเชื้อชาติ⁽¹⁾ โดยมีความชุกประมาณ 1 รายในประชากร 400-1,000 ราย ทั่วโลก^(2, 3) ซึ่งโรคนี้เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยเป็นอันดับที่สี่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (คิดเป็นร้อยละ 8-10)⁽⁴⁾ จากการศึกษาล่าสุดในประเทศญี่ปุ่นพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจากโรค autosomal dominant polycystic kidney disease อยู่ที่ 5.6 และ 4 รายในประชากรหนึ่งล้านราย ในผู้ชายและผู้หญิงตามลำดับ⁽⁵⁾

สำหรับโรค autosomal recessive polycystic kidney disease เป็นโรคถุงน้ำในไตที่พบได้น้อยกว่า มีอุบัติการณ์อยู่ที่ 1 รายในประชากร 10,000-40,000 ราย⁽⁶⁾ แต่เป็นโรคที่มีความสำคัญเนื่องจากเป็นโรคถุงน้ำในไตที่มีอาการรุนแรงตั้งแต่อายุน้อย ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยโรค autosomal recessive polycystic kidney disease ที่อยู่รอดจนถึงผู้ใหญ่ นอกจากจะมีปัญหาเรื่องโรคไตเรื้อรังแล้ว มักจะมีความผิดปกติของระบบตับและทางเดินน้ำดีร่วมด้วย มีภาวะตับแข็งจากพังผืดร่วมกับท่อน้ำดีเจริญผิดปกติ เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อในท่อน้ำดีได้⁽⁷⁾

พยาธิกำเนิดโรค (รูปที่ 1⁽¹⁾)

โรค autosomal dominant polycystic kidney disease ปัจจุบันทราบว่าเกิดจากความผิดปกติของยีน *PKD1* บนโครโมโซมคู่ที่ 16p.3 และ ยีน *PKD2* บนโครโมโซมคู่ที่ 4q21 ซึ่งพบได้ราวร้อยละ 85 และร้อยละ 15 ตามลำดับ^(8,9) ยีน *PKD1* และ *PKD2* สร้างโปรตีน polycystin-1 และ polycystin-2 ตามลำดับ โปรตีน polycystin-1 มีหน้าที่ในกระบวนการ membrane localization และ cell adhesion ในขณะที่ polycystin-2 ทำหน้าที่เป็น calcium-permeable nonselective cation channel ซึ่งพบได้บริเวณ cilia, endoplasmic reticulum และเยื่อหุ้มเซลล์ ความผิดปกติของยีน *PKD1* และ *PKD2* ในผู้ป่วยโรค ADPKD จะเป็นความผิดปกติในรูปแบบ heterozygous เนื่องจากหากมีความผิดปกติแบบ homozygous หรือ compound heterozygous ของยีน *PKD1* และ *PKD2* ทารกส่วนใหญ่มักจะเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์⁽¹⁰⁾ ลักษณะทางคลินิกของโรค autosomal dominant polycystic kidney disease มีความหลากหลาย และแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน *PKD1* จะมีการดำเนินโรคที่เร็วและมีการสร้างถุงน้ำมากกว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ *PKD2* โดยมีค่ามัธยฐานของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายอยู่ที่อายุ 54 และ 74 ปี สำหรับ *PKD1* และ *PKD2* ตามลำดับ^(11,12)

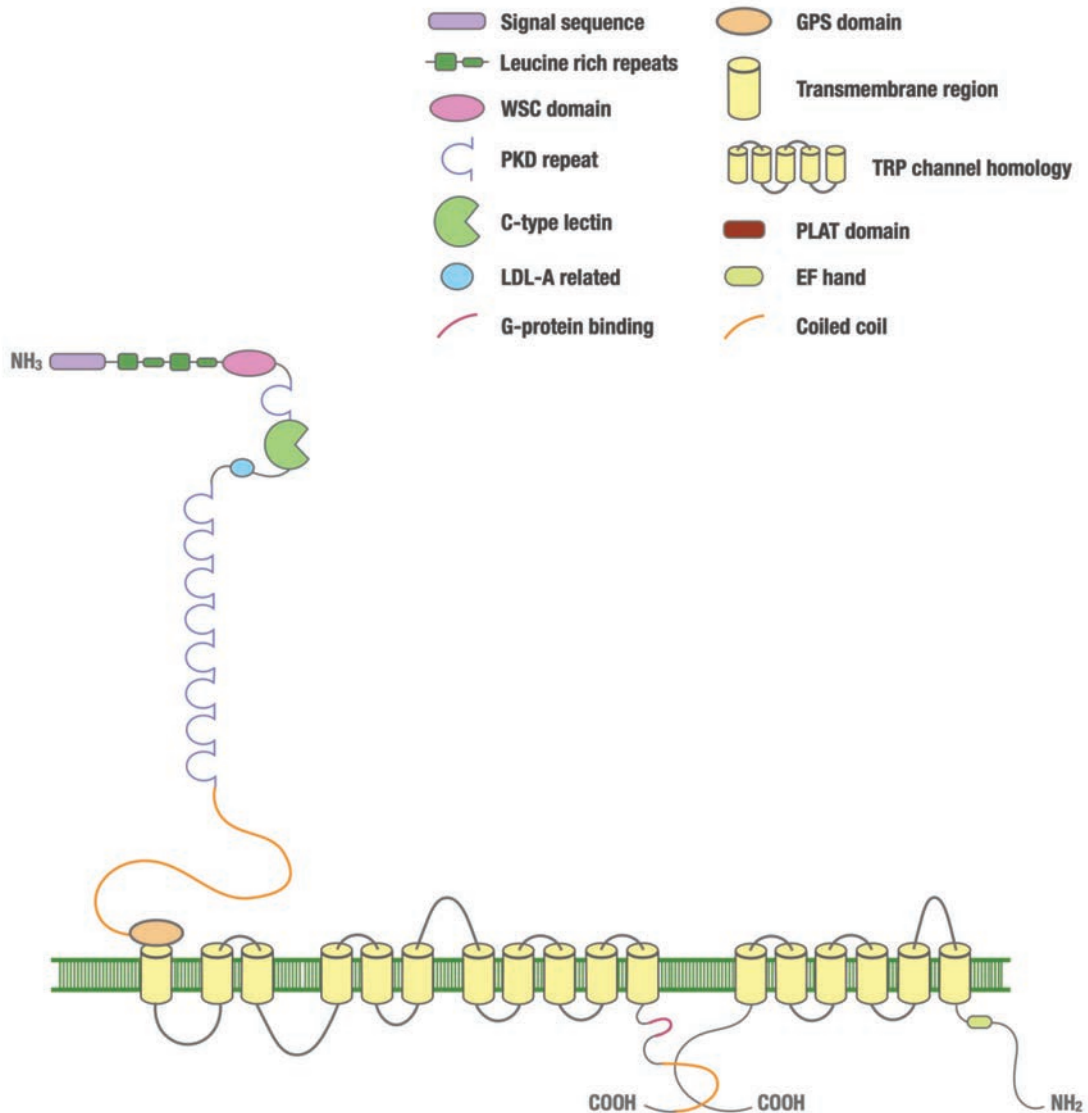


รูปที่ 1. แสดงตำแหน่งของ exon บนโครโมโซม สำหรับยีน *PKD1* (รูปบน) และยีน *PKD2* (รูปล่าง)⁽¹⁾

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะยังไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดถุงน้ำในไตได้อย่างชัดเจน (cystogenesis) แต่สันนิษฐานว่าถุงน้ำในไตเกิดจาก second-hit mutation model กล่าวคือ ต้องมีการเกิด somatic mutation ของ allele ข้างที่ไม่มีความผิดปกติก่อนในระดับเซลล์ถึงจะเกิดถุงน้ำได้ เมื่อเกิดร่วมกับความผิดปกติกับยีน *PKD1* หรือ *PKD2* ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติของการสร้างโปรตีนเยื่อเซลล์ (membrane proteins) และเกิดโรคถุงน้ำในไตขึ้นได้

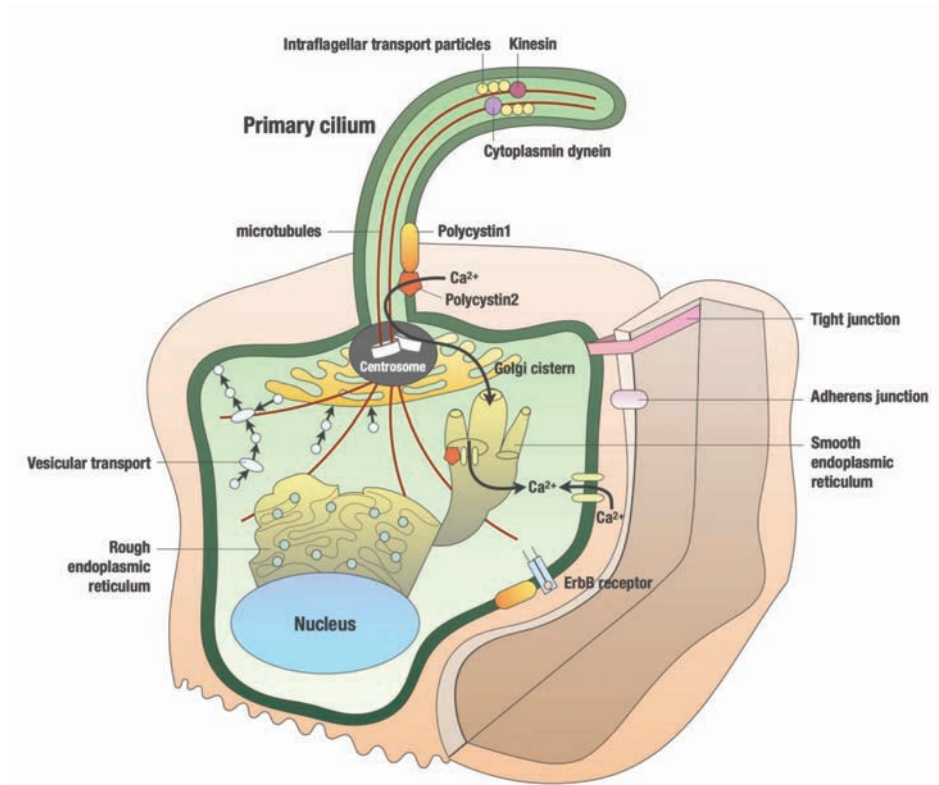
Polycystin 1 (PC1) เป็น membrane protein ที่ถูกสร้างจากยีน *PKD1* ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 4,302 ตัว มีน้ำหนักประมาณ 460 กิโลดาลตัน ประกอบไปด้วยส่วนที่อยู่ภายนอกเซลล์มีลักษณะเป็นสายยาว (long N-terminal portion) ซึ่งประกอบไปด้วยโปรตีนชนิดต่าง ๆ เช่น leucine rich repeat (LRR), C-lectin, low density lipoprotein (LDL) cysteine-rich repeat, receptor for egg jelly REJ domain ส่วนที่อยู่ในเยื่อเซลล์ (transmembrane domains) ซึ่งมี 11 domains, และส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ (C-terminal portion) polycystin1 พบได้ที่ primary cilia, adherens junction, desmosome, cytoplasmic vesicle, focal adhesion ของ plasma membrane, endoplasmic reticulum และ nucleus membrane⁽¹³⁾ ส่วน polycystin 2 (PC2) เป็น membrane protein ที่ถูกสร้างจากยีน *PKD2* อยู่ที่บริเวณ endoplasmic reticulum, primary cilia, basolateral plasma membranes, lamellopodia และ mitotic spindles มีน้ำหนักประมาณ 110 กิโลดาลตัน มีลักษณะเป็น non selective cation channel ซึ่งมีความสามารถในการขนส่ง calcium ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ จึงมีคุณสมบัติคล้าย calcium และ sodium voltage activated channels (รูปที่ 2⁽¹⁴⁾)

บริเวณ tubular epithelial cells จะมี polycystin เป็นองค์ประกอบของ primary cilia ซึ่งยื่นเข้าไปใน tubular lumen โดย polycystin 1 และ polycystin 2 จะทำงานร่วมกันเป็น polycystin complex ผ่านทาง coiled-coil domain ที่ C-terminals⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ โดย polycystin 1 ที่ plasma membrane บริเวณ focal adhesions, desmosomes และ adherent junctions⁽¹⁸⁾ จะทำหน้าที่กระตุ้น transient receptor potential channel 1 (TRPC1) ซึ่งเป็น store-operated calcium channel ผ่าน polycystin 2 ที่บริเวณนั้น ทำให้ calcium แพร่เข้าสู่เซลล์⁽¹⁹⁾ จากนั้น polycystin 1 จะกระตุ้น sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase (SERCA) ผ่าน polycystin 2 ทำให้เกิดการนำ calcium ไปเก็บไว้ที่ endoplasmic reticulum (ER)⁽²⁰⁾ (รูปที่ 3⁽¹⁾)



รูปที่ 2. ลักษณะโครงสร้างของ polycystin 1 (ซ้าย) และ polycystin 2 (ขวา) และโครงสร้างการเชื่อมต่อบริเวณ C-terminal tail ของโปรตีนแต่ละตัว⁽¹⁾

WSC: cell wall integrity and stress-response component 1, REJ: receptor for egg jelly, TRP: transient receptor potential, PKD: polycystic kidney disease, LDL-A: low density lipoprotein class A, GPS: proteolytic G protein-coupled receptor proteolytic site, PLAT: polycystin, lipoxigenase, and alpha toxin



รูปที่ 3. แสดงโครงสร้างของ renal tubular epithelial cells, primary cilia และการทำงานของ polycystins⁽¹⁾

จากการศึกษาพบว่า cells ที่ขาดยีน *PKD1* (*Pkd* ^{-/-} cells) จะมีลักษณะของ cilia ที่ปกติ แต่มีการขนส่งของ calcium (flow-induced calcium responses) ที่ผิดปกติ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า เมื่อกระตุ้นเซลล์ด้วย vasopressin agonist เซลล์ที่มี polycystin 2 overexpression จะมีการหลั่ง calcium จาก intracellular stores เพิ่มขึ้นด้วย ในขณะที่เซลล์ที่มี polycystin ตัวใดตัวหนึ่งลดลง ไม่ว่าจะเป็น polycystin 1 หรือ polycystin 2 ก็ตาม จะมีการหลั่ง calcium จาก intracellular stores ที่ลดลงประมาณร้อยละ 50 ซึ่งสนับสนุนว่าการขนส่งและเก็บ calcium ในเซลล์ อาศัยการทำงานร่วมกันระหว่าง polycystin 1 และ polycystin 2

ถุงน้ำในไตที่เพิ่มจำนวนขึ้นนั้นจะมีปริมาณ cyclic AMP (cAMP) เพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งสัมพันธ์กับ intracellular calcium homeostasis ที่ผิดปกติ ดังนี้

1. การขาด polycystin 1 ligand ที่ทำหน้าที่กระตุ้น Gi protein ไปยับยั้ง adenylyl cyclase 6 (AC6) ในกระบวนการสร้าง cAMP จึงทำให้ระดับ cAMP เพิ่มขึ้น⁽²¹⁾

2. การกระตุ้น vasopressin (V2) receptor จะกระตุ้น Gs protein ซึ่งจะกระตุ้นการเปลี่ยน ATP เป็น cAMP⁽²²⁾

3. การลดลงของปริมาณแคลเซียมสะสมภายในเซลล์ ทำให้ไม่สามารถยับยั้ง calcium-inhibitable adenylyl cyclase 6 (AC6)⁽²³⁾

4. การลดลงของปริมาณแคลเซียมสะสมภายในเซลล์ และการกระตุ้น extracellularly regulated kinase (ERK) ทำให้เกิดการยับยั้ง phosphodiesterase (PDE) ส่งผลให้ ATP เปลี่ยนเป็น cAMP เพิ่มขึ้น⁽²⁴⁾

จะเห็นว่า intracellular calcium จะเป็นตัวควบคุม การหลั่ง cAMP โดยเกิดขึ้นทั้งที่ collecting duct, principal cell และ vascular smooth muscle cell ซึ่งระดับ cAMP ที่เพิ่มขึ้นนั้น จะไปกระตุ้น mitogen-activated protein kinase and extracellularly regulated kinase (MAPK/ERK) signaling และกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของ renal epithelial cell ร่วมกับการขยายขนาดของ epithelium รอบ ๆ ซึ่งในระยะแรก ผนังน้ำยังสามารติดต่อกับ tubule จากนั้นผนังน้ำจะขยายขนาดขึ้นจนแยกจาก tubule เป็น isolated cyst เกิดเป็นผนังน้ำในที่สุด⁽²⁵⁾

นอกจากนี้ EGFR และ Na-K-ATPase pump ซึ่งปกติอยู่ทางด้าน basolateral membrane ของ renal tubular epithelial cell จะมีการเคลื่อนมาอยู่ทางด้าน apical ทำให้เกิดการกระตุ้น EGFR และ/หรือ Erb receptor ซึ่งปกติแล้วจะไม่พบในผู้ใหญ่ และเกิดการกระตุ้น Ras/MAPK (Rat sarcoma/mitogen activated protein kinase) signaling ต่อมา การเคลื่อนย้ายตำแหน่งของ Na/K ATPase นี้ จะส่งผลให้ renal tubular epithelial cell ทำงานผิดปกติ เกิดการสะสมของ โซเดียมและมีการคั่งของน้ำภายในผนังน้ำ ทำให้ผนังน้ำที่โตขยายขนาดขึ้น ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ความผิดปกติของการ เคลื่อนย้าย Na/K ATPase pump ในโรค autosomal dominant polycystic kidney disease อาจเกิดในช่วงพัฒนาการปกติของเซลล์ collecting tubule หรืออาจเกิดจากการแบ่งตัวผิดปกติของเซลล์ผนังน้ำก็ได้ นอกจากนี้ Na/K ATPase แล้ว spectrin และ ankyrin ซึ่งเป็น cytoskeleton lipoprotein ที่ควบคุมการทำงานของ Na/K ATPase ก็มีการเคลื่อนย้ายจาก basolateral มาสู่ apical membrane เช่นกัน⁽²⁶⁾

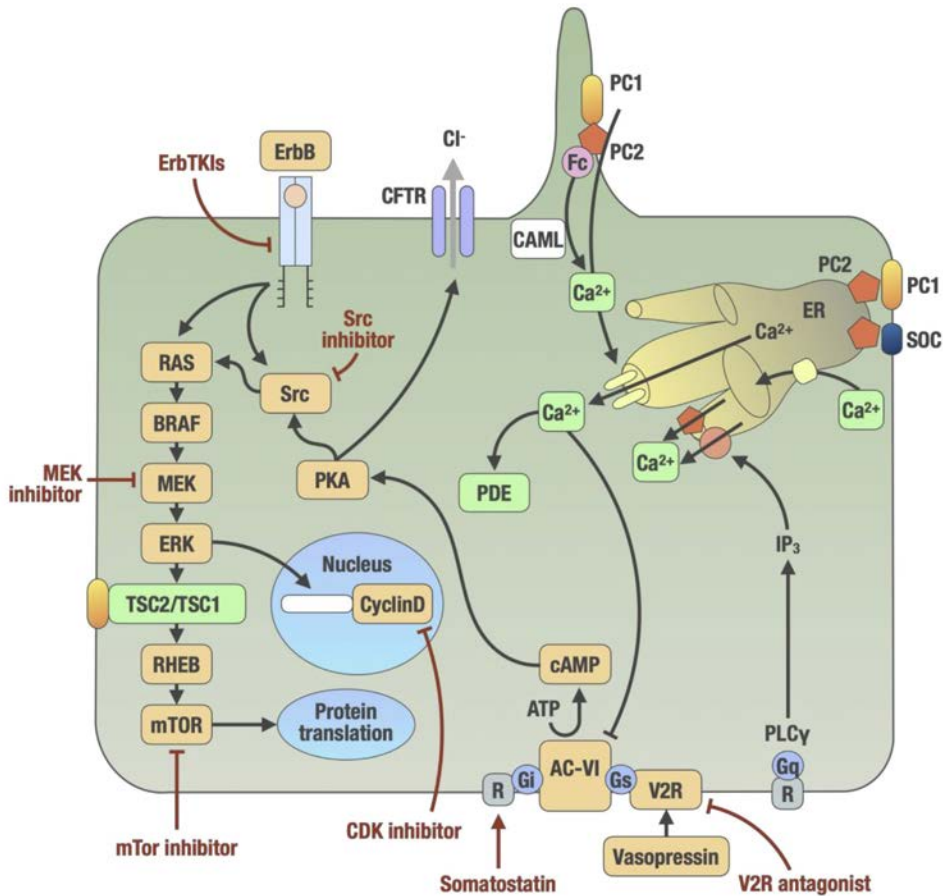
โดยสรุปการทำงานที่ผิดปกติของ polycystin-1 และ polycystin-2 ทำให้ปริมาณแคลเซียมในเซลล์ลดลง เพิ่มปริมาณ cAMP กระตุ้นการทำงานของ protein kinase A และเพิ่มการตอบสนองของ principal cell ที่บุ collecting duct ต่อ vasopressin ซึ่งความผิดปกติในเซลล์เหล่านี้นำไปสู่พยาธิกำเนิดโรค 3 กลไกหลักได้แก่ เพิ่ม cell proliferation, เพิ่ม fluid secretion และเพิ่ม interstitial inflammation ซึ่งนำไปสู่การเกิดผนังน้ำในไตในที่สุด (รูปที่ 4 ^(1, 22, 27)) ความแตกต่างระหว่างโรค Autosomal dominant polycystic kidney disease ที่เกิดจากความผิดปกติของยีน *PKD1* และยีน *PKD2* ดังแสดงในตารางที่ 1⁽²⁹⁾

สำหรับโรค autosomal recessive polycystic kidney disease พบว่าเกิดจากความผิดปกติของยีน *PKHD1* ซึ่งเป็นยีนที่สร้างโปรตีน fibrocystin ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบบริเวณ cilia ของ

renal tubular cell ทำให้มีการขยายขนาดของ renal tubular epithelium ในส่วนของ collecting tubule แต่จะไม่แยกออกจาก tubule⁽²⁸⁾

ตารางที่ 1. แสดงความแตกต่างระหว่างโรค autosomal dominant polycystic kidney disease ที่เกิดจากความผิดปกติของยีน *PKD1* และยีน *PKD2*⁽²⁹⁾

ลักษณะของโรค	<i>PKD1</i>	<i>PKD2</i>
ปี ค.ศ. ที่ค้นพบยีน	1994	1996
ตำแหน่งยีนบนโครโมโซม	16p13.3	4q21
จำนวนการกลายพันธุ์ที่ค้นพบ	มากกว่า 1,270 ตำแหน่ง	มากกว่า 200 ตำแหน่ง
โปรตีนที่สร้าง	Polycystin 1	Polycystin 2
การทำงานของโปรตีนที่สร้าง	Receptor, adhesion molecule	Calcium-permeable non-selective cation channel
สัดส่วนที่เป็นโรค ADPKD	ร้อยละ 64-85	ร้อยละ 15-36
ปริมาณถุงน้ำในไต	มากกว่า	น้อยกว่า
อายุเฉลี่ยที่เกิดโรคไตเรื้อรัง ระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต	58.1 ปี	79.7 ปี



รูปที่ 4. สมมติฐานพยาธิกำเนิดของโรค autosomal dominant polycystic kidney disease โดยสารที่อยู่ในช่องสี่เหลี่ยมคือสารที่พบว่ามีปริมาณลดลง ได้แก่ Calcium, PDE, TSC2/TSC1 ส่วนสารที่อยู่ในช่องสี่ฟาคือสารที่พบว่ามีปริมาณเพิ่มขึ้น ได้แก่ AC6, cAMP, Vasopressin, V2R, PKA, Src, MEK, ERK, RHEB, mTOR^(1, 22, 27)

AC-VI: adenylyl cyclase 6, BRAF: v-ras murine sarcoma viral oncogene homolog B1, CAML: calcium-modulating cyclophilin ligand, CDK: cyclin-dependent kinase, CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, ER: endoplasmic reticulum, ErbB: erythroblastic leukemia viral oncogene homologue receptor, ERK: extracellular signal-regulated kinase, FC: Fc receptor, IP3: d inositol 1,4,5-trisphosphate, MAPK: mitogen-activated protein kinase, MEK: mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase, mTOR: mammalian target of rapamycin, PC1: polycystin-1, PC2: polycystin-2, PDE: phosphodiesterase, PKA: protein kinase A, PLC: phospholipase C, R: receptor, RAS: rat sarcoma, RHEB: Ras homolog enriched in the brain, Src: Src protein, TKI: tyrosine kinase inhibitor, TSC: tuberous sclerosis proteins tuberin (TSC2) and hamartin (TSC1), SOC: stored-operated channel, V2R: vasopressin V2 receptor

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรค autosomal dominant polycystic kidney disease ต้องอาศัยข้อมูลหลายส่วนประกอบกัน ได้แก่ อายุผู้ป่วย ประวัติโรคถุงน้ำในไตในครอบครัว จำนวนถุงน้ำในไตจากผลตรวจทางรังสีวิทยา และผลการตรวจทางพันธุศาสตร์ โดยทั่วไปมักแนะนำให้เริ่มตรวจทางรังสีวิทยาด้วยวิธีการอัลตราซาวด์เป็นอันดับแรก⁽³⁰⁾ เนื่องจากเป็นวิธีที่มีความเสี่ยงต่ำ ทำได้ง่าย และราคาถูก โดยมีเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรค autosomal dominant polycystic kidney disease โดยแบ่งตามประวัติครอบครัว อายุ และจำนวนถุงน้ำในไตที่พบจากการตรวจอัลตราซาวด์ ทั้งนี้อ้างอิงมาจากการศึกษาค่าความไว (sensitivity) ค่าความจำเพาะ (specificity) และค่าความถูกต้อง (accuracy) ของการวินิจฉัยด้วยจำนวนถุงน้ำในไตที่พบจากการตรวจอัลตราซาวด์ปริมาณต่าง ๆ ในแต่ละช่วงอายุ (ตารางที่ 2 ⁽³¹⁾)

โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง กล่าวคือมีประวัติครอบครัวเป็นโรค autosomal dominant polycystic kidney disease มาก่อน จะวินิจฉัยโรค autosomal dominant polycystic kidney disease เมื่อมีจำนวนถุงน้ำในไตจากการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ ดังนี้⁽³¹⁾

1. มีจำนวนถุงน้ำในไตทั้งหมด มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ในผู้ป่วยอายุ 15-39 ปี
2. มีจำนวนถุงน้ำในไตแต่ละข้าง มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ในผู้ป่วยอายุ 40-59 ปี
3. มีจำนวนถุงน้ำในไตแต่ละข้าง มากกว่าหรือเท่ากับ 4 ในผู้ป่วยอายุ 60 ปี ขึ้นไป

แต่หากผลการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ไม่ชัดเจน อาจส่งตรวจเพิ่มเติมด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI)

โดยพบว่าเกณฑ์วินิจฉัยนี้มีความสามารถในการวินิจฉัยโรค autosomal dominant polycystic kidney disease ได้ดี กล่าวคือ มีค่าความไว (sensitivity) ค่าความจำเพาะ (specificity) ค่าทำนายโรคเมื่อผลเป็นบวก (positive predictive value) ค่าทำนายโรคเมื่อผลเป็นลบ (negative predictive value) และค่าความถูกต้อง (accuracy) สูง ในการวินิจฉัยโรคตามยีนแต่ละชนิด⁽³¹⁾ ดังแสดงในตารางที่ 3⁽³¹⁾

อย่างไรก็ตามการเกิดถุงน้ำในไต อาจเกิดจากความผิดปกติของยีนอื่น ๆ ได้เช่นกัน ซึ่งแต่ละยีนจะมีลักษณะเฉพาะดังแสดงในตารางที่ 4⁽¹⁾ และนำไปสู่แผนภูมิการวินิจฉัยโรคถุงน้ำในไต⁽³²⁾ ดังแสดงในรูปที่ 5⁽³²⁾ และรูปที่ 6⁽¹⁾

ตารางที่ 2. แสดงค่าความไว (sensitivity) ค่าความจำเพาะ (specificity) และค่าความถูกต้อง (accuracy) ในการวินิจฉัยโรค autosomal dominant polycystic kidney disease แบ่งตามช่วงอายุ และจำนวนถุงน้ำที่พบจากการตรวจทางอัลตราซาวด์⁽³¹⁾

ช่วงอายุ (ปี)	จำนวนถุงน้ำที่พบจากการตรวจอัลตราซาวด์	ค่าความไว (sensitivity) (95% CI)	ค่าความจำเพาะ (specificity) (95% CI)
15-29	≥1 ถุงน้ำ ในไตรวมสองข้าง	0.893 (0.843, 0.940)	0.971 (0.943, 0.994)
	≥2 ถุงน้ำ ในไตรวมสองข้าง	0.848 (0.788, 0.906)	0.994 (0.979, 1.000)
	≥3 ถุงน้ำ ในไตรวมสองข้าง	0.817 (0.750, 0.877)	1.000
30-39	≥2 ถุงน้ำ ในไตแต่ละข้าง	0.828 (0.764, 0.896)	1.000
	≥1 ถุงน้ำ ในไตรวมสองข้าง	0.980 (0.953, 1.000)	0.948 (0.911, 0.980)
	≥2 ถุงน้ำ ในไตรวมสองข้าง	0.964 (0.928, 0.992)	0.983 (0.960, 1.000)
	≥3 ถุงน้ำ ในไตรวมสองข้าง	0.955 (0.917, 0.991)	1.000
40-59	≥2 ถุงน้ำ ในไตแต่ละข้าง	0.900 (0.829, 0.960)	1.000
	≥1 ถุงน้ำ ในไตรวมสองข้าง	1.000	0.939 (0.898, 0.976)
	≥2 ถุงน้ำ ในไตรวมสองข้าง	1.000	0.982 (0.955, 1.000)
	≥3 ถุงน้ำ ในไตรวมสองข้าง	0.970 (0.925, 1.000)	0.981 (0.956, 1.000)

CI: confidence interval

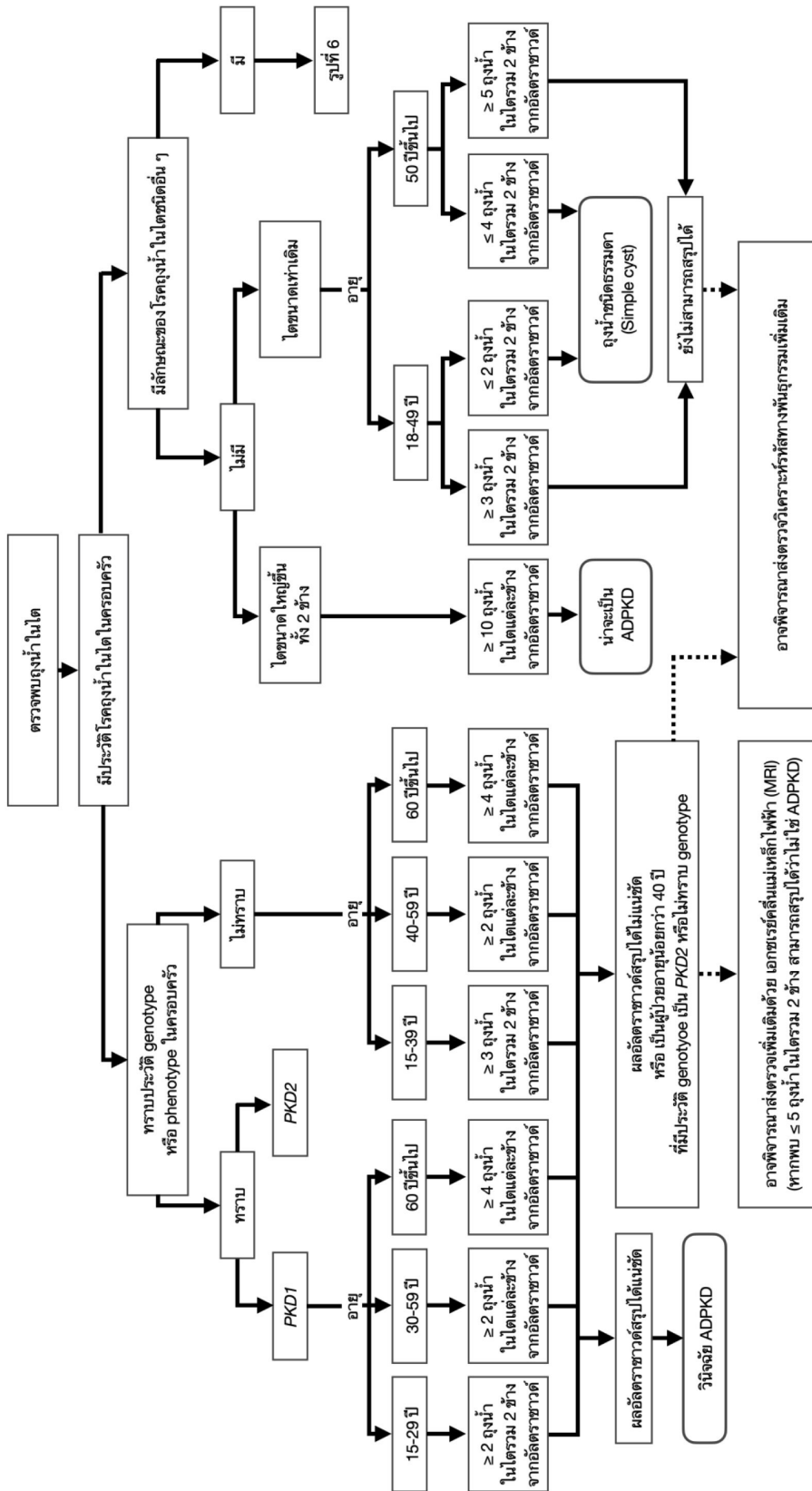
ตารางที่ 3. แสดงค่าความไว (sensitivity) ค่าความจำเพาะ (specificity) ค่าทำนายโรคเมื่อผลเป็นบวก (positive predictive value) ค่าทำนายโรคเมื่อผลเป็นลบ (negative predictive value) และค่าความถูกต้อง (accuracy) ของเกณฑ์วินิจฉัยในการวินิจฉัยโรคตามปีแต่ละชนิด⁽³¹⁾

ช่วงอายุ (ปี)	ค่าการวินิจฉัยโรค	กรณีทราบว่าเป็นยีน <i>PKD1</i> (95% CI)	กรณีทราบว่าเป็นยีน <i>PKD2</i> (95% CI)	กรณีไม่ทราบชนิดของยีน (95% CI)
15-29	≥3 ถู้นำ ไม่ตรงสองข้าง			
	Sensitivity	0.943 (0.891 to 0.981)	0.695 (0.567 to 0.812)	0.817 (0.750 to 0.877)
	Specificity	1.000	1.000	1.000
	NPV	0.948 (0.901 to 0.983)	0.780 (0.681 to 0.866)	0.855 (0.809 to 0.903)
	PPV	1.000	1.000	1.000
30-39	Accuracy	0.971 (0.946 to 0.991)	0.854 (0.784 to 0.915)	0.912 (0.881 to 0.942)
	≥3 ถู้นำ ไม่ตรงสองข้าง			
	Sensitivity	0.966 (0.914 to 1.000)	0.949 (0.882 to 1.000)	0.955 (0.917 to 0.991)
CI: confidence interval	Specificity	1.000	1.000	1.000

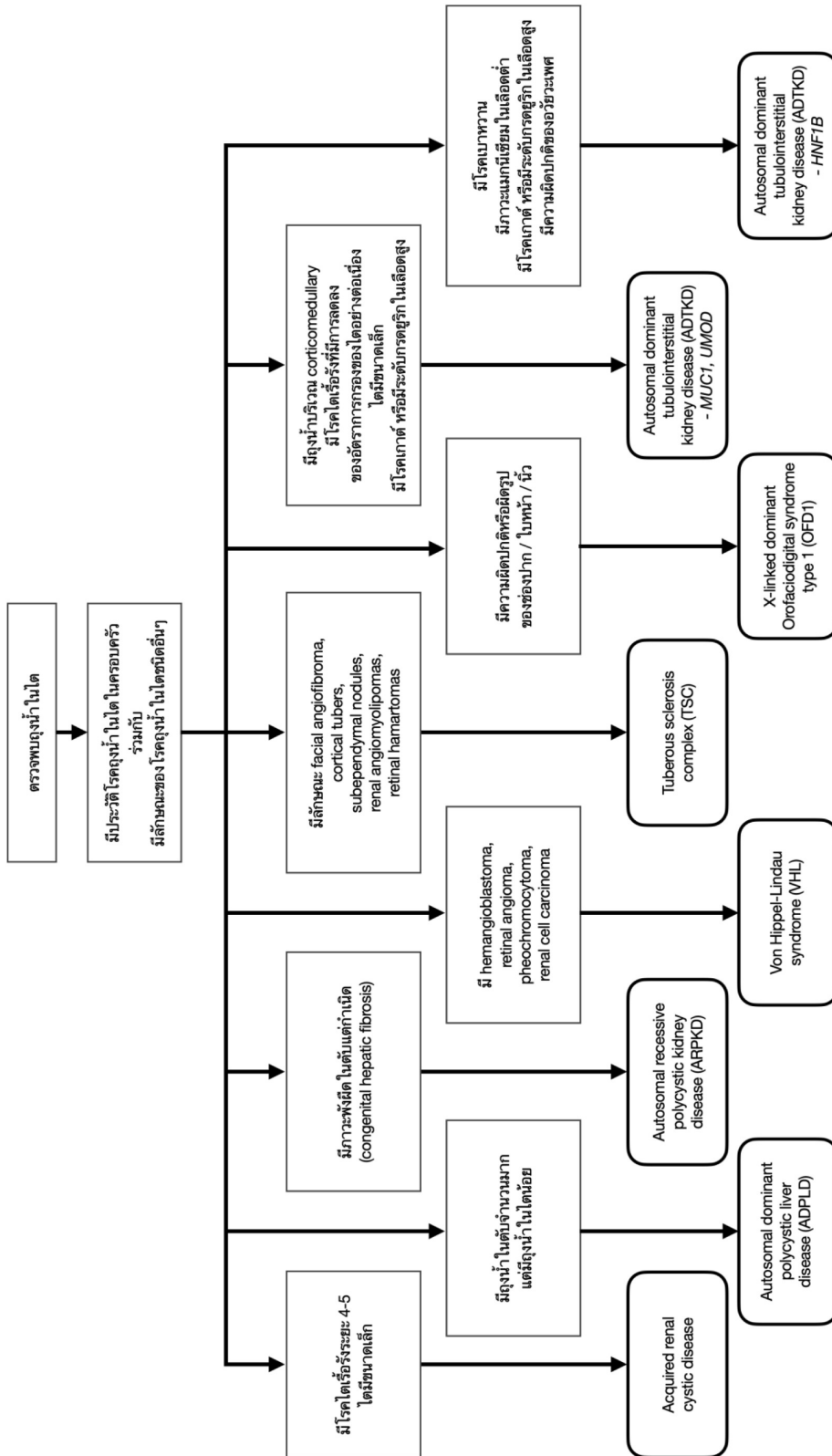
ตารางที่ 3. (ต่อ) แสดงค่าความไว (sensitivity) ค่าความจำเพาะ (specificity) ค่าทำนายโรคเมื่อผลเป็นบวก (positive predictive value) ค่าทำนายโรคเมื่อผลเป็นลบ (negative predictive value) และค่าความถูกต้อง (accuracy) ของเกณฑ์วินิจฉัยในการวินิจฉัยโรคมะเร็งแต่ละชนิด⁽³¹⁾

ช่วงอายุ (ปี)	ค่าการวินิจฉัยโรค	กรณีทราบว่าเป็น PKD1 (95% CI)	กรณีทราบว่าเป็น PKD2 (95% CI)	กรณีไม่ทราบชนิดของยีน (95% CI)
30-39	NPV	0.976 (0.940 to 1.000)	0.954 (0.889 to 1.000)	0.964 (0.933 to 0.993)
	PPV	1.000	1.000	1.000
	Accuracy	0.986 (0.964 to 1.000)	0.975 (0.941 to 1.000)	0.984 (0.962 to 0.996)
40-59	≥2 ถู้นำไปแต่ละข้าง			
	Sensitivity	0.926 (0.825 to 1.000)	0.888 (0.767 to 0.974)	0.900 (0.829 to 0.960)
	Specificity	1.000	1.000	1.000
	NPV	0.975 (0.941 to 1.000)	0.923 (0.846 to 0.982)	0.948 (0.910 to 0.980)
	PPV	1.000	1.000	1.000
	Accuracy	0.981 (0.955 to 1.000)	0.952 (0.901 to 0.989)	0.965 (0.938 to 0.986)

CI: confidence interval



รูปที่ 5. แผนภูมิการวินิจฉัยโรค autosomal dominant polycystic kidney disease ในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป⁽³²⁾



รูปที่ 6. แผนภูมิการวินิจฉัยโรคถุงน้ำในไตชนิดอื่น ๆ ในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปเพื่อตรวจพบถุงน้ำในไต ร่วมกับมีลักษณะของโรคถุงน้ำในไตชนิดอื่น ๆ⁽¹⁾

ตารางที่ 4. แสดงลักษณะของความผิดปกติของยีนต่าง ๆ ที่เป็นสาเหตุของการเกิดถุงน้ำในไต⁽¹⁾

Genes	Proteins	Subcellular localization	Extrarenal manifestations
Autosomal dominant polycystic kidney disease			
<i>PKD1</i>	Polycystin 1	Primary cilium, tight junctions, adherens junctions, desmosomes, focal adhesions	Liver, seminal vesicle, pancreas, and arachnoid cysts, intracranial aneurysms, aortic root dilatation and aneurysms, mitral valve prolapse, abdominal wall hernias
<i>PKD2</i>	Polycystin 2	Primary cilium, centrosome, endoplasmic reticulum	
Autosomal recessive polycystic kidney disease			
<i>PKHD1</i>	Fibrocystin	Primary cilium; apical membrane	Congenital hepatic fibrosis, Caroli's disease
Tuberous sclerosis complex (autosomal dominant)			
<i>TSC1</i>	Hamartin	Cytoplasmic, microsomal and cytoskeletal compartment, tuberin interaction	Facial angiofibromas, forehead patches, shagreen patches, subungual fibromas, hypomelanotic macules, cortical tubers, subependymal nodules, giant cell astrocytomas, cardiac rhabdomyomas, pulmonary lymphangioleiomyomatosis
<i>TSC2</i>	Tuberin	Cytoplasmic, microsomal and cytoskeletal compartment, interacts with polycystin 1	
Von Hippel Lindau disease (autosomal dominant)			
<i>VHL</i>	pVHL	Cytoplasm, endoplasmic reticulum (required for ciliogenesis)	Retinal and/or central nervous system hemangioblastomas, pheochromocytomas, pancreatic cysts, and epididymal cystadenoma
Medullary cystic kidney disease (autosomal dominant)			
<i>MCKD1</i>	Unknown	Unknown	Gout
<i>MCKD2</i>	Uromodulin	Secreted anchored protein	Gout

Genes	Proteins	Subcellular localization	Extrarenal manifestations
Nephronophthisis (autosomal recessive)			
<i>NPHP1</i>	Nephrocystin1	Primary cilium, centrosome, adherens junctions, focal adhesions	Retinitis pigmentosa (Senior-Löken syndrome), ocular motor apraxia (Cogan syndrome), congenital hepatic fibrosis, peripheral dysostosis (cone-shaped epiphyses), truncal cerebellar ataxia
<i>NPHP2; INVS</i>	Inversin	Primary cilium, centrosome, adherens junctions	Situs inversus, ventricular septal defect
<i>NPHP3</i>	Nephrocystin3	Primary cilium/centrosome (predicted)	Retinitis pigmentosa (Senior-Löken syndrome), ocular motor apraxia (Cogan syndrome), congenital hepatic fibrosis, peripheral dysostosis (cone-shaped epiphyses), truncal cerebellar ataxia
<i>NPHP4</i>	Nephrocystin4	Primary cilium, centrosome, adherens junctions	
<i>NPHP5; IQCB1</i>	Nephrocystin5	Primary cilium	
<i>NPHP6; CEP290</i>	Nephrocystin6	Centrosome	
Joubert syndrome (autosomal recessive)			
<i>JBT2</i>	Unknown	Unknown	Cerebellar vermis hypoplasia with abnormal superior cerebellar peduncles (molar tooth sign), mental retardation, hypotonia, irregular breathing, and eye-movement abnormalities
<i>NPHP1</i>	Nephrocystin1	Primary cilium, centrosome, adherens junctions, focal adhesions	
<i>NPHP6; CEP290</i>	Nephrocystin6	Centrosome	
Bardet-Biedel syndrome (autosomal recessive)			

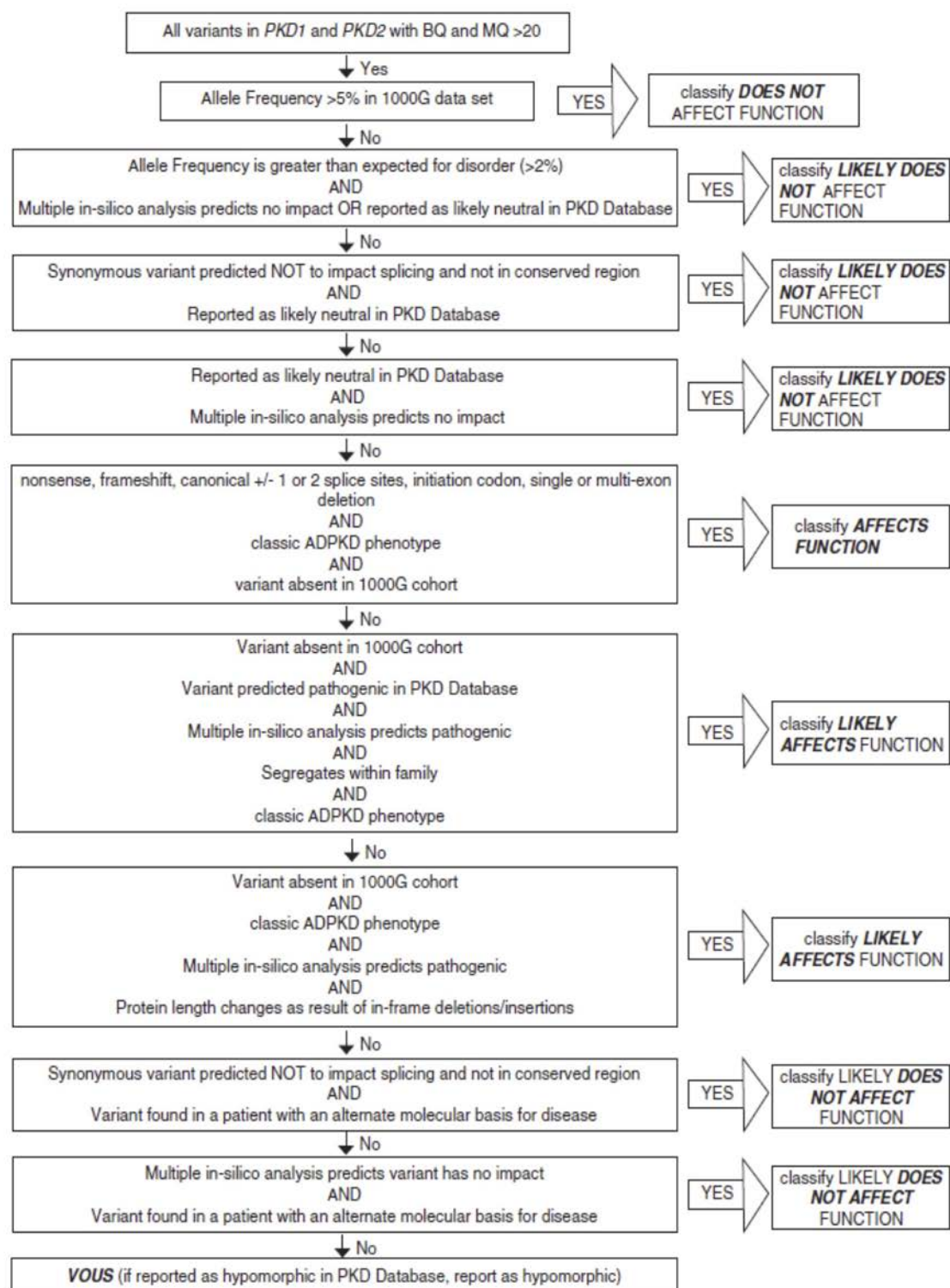
Genes	Proteins	Subcellular localization	Extrarenal manifestations
<i>BBS1</i>	BBS1 protein	Centrosome	Pigmentary retinopathy, distal limb anomalies, renal abnormalities, obesity, hypogonitalism in men, and mental retardation
<i>BBS2</i>	BBS2 protein	Centrosome	
<i>BBS3; ARL6</i>	ARL6 protein	Centrosome	
<i>BBS4</i>	BBS4 protein	Primary cilium, centrosome	
<i>BBS5</i>	BBS5 protein	Centrosome	
<i>BBS6; MKKS</i>	BBS6 chaperonin	Centrosome	
<i>BBS7</i>	BBS7 protein	Centrosome	
<i>BBS8; TTC8</i>	TTC8 protein	Primary cilium, centrosome	
<i>BBS9; PTHB1</i>	PTHB1 protein	Undetermined	
<i>BBS10</i>	BBS10; C12orf58	Undetermined	
<i>BBS11</i>	TRIM32, E3 ubiquitin ligase	Cytoskeleton	
Meckel–Gruber syndrome (autosomal recessive)			
<i>MSK1</i>	MSK1 protein	Centrosome	Occipital encephalocele, hydrocephalus, polydactyly, and fibrocystic liver disease
<i>MSK3</i>	Meckelin	Centrosome	
Orofacial digital syndrome type 1 (X-linked)			
<i>OFD1</i>	OFD1 protein	Centrosome	Oral (eg, cleft tongue or palate), facial (eg, broad nasal root) and digital abnormalities
Glomerulocystic kidney disease (autosomal dominant)			
<i>HNF1B</i>	HNF-1β transcription factor	Nucleus	Maturity-onset diabetes of the young (MODY), genital tract abnormalities

การตรวจวิเคราะห์รหัสทางพันธุกรรม (genetic testing)

Autosomal dominant polycystic kidney disease มีสาเหตุจากการกลายพันธุ์ของยีน *PKD1* และ *PKD2* ความซับซ้อนของการตรวจยีน คือ ยีน *PKD1* มี pseudogenes คือ ยีนที่มีลำดับเบสที่เหมือนกับ *PKD1* ประมาณร้อยละ 97 ทำให้เทคนิคที่จะใช้จะต้องสามารถตรวจสอบได้ว่า การกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นอยู่บนยีน *PKD1* หรือไม่อยู่ใน pseudogenes⁽³³⁻³⁵⁾

ผู้เขียนและทีมวิจัย จึงเสนอการใช้เทคนิค whole-genome sequencing ร่วมกับการใช้ขั้นตอนการวิเคราะห์ทางชีวสารสนเทศที่เหมาะสมกับการตรวจสอบการกลายพันธุ์ของยีน *PKD1* และ *PKD2* ซึ่งได้มีการรายงานใน Mallawaarachchi และคณะ ในปี ค.ศ. 2016⁽³⁶⁾ และ ค.ศ. 2021⁽³⁷⁾ ดังนั้น ตัวอย่าง DNA ที่ผ่านการเตรียมแล้ว จะได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์โดย whole-genome sequencing และข้อมูลที่ได้จะผ่านการวิเคราะห์และคัดกรองตามแผนภูมิในรูปที่ 7 ซึ่งขณะนี้อยู่ในระหว่างการศึกษา

สำหรับโรคถุงน้ำในไตชนิดถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะด้อย (autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD) ส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์ในยีน polycystic kidney and hepatic disease 1 (*PKHD1*) ซึ่งเป็นยีนที่มีขนาดใหญ่ ประกอบด้วย 86 exons นอกจากนี้ ผู้ป่วย ARPKD จำนวนหนึ่ง อาจเกิดจากการกลายพันธุ์ในยีนอื่น เช่น *PKD1* และ *PKD2* เป็นต้น ดังนั้น เทคนิค whole genome sequencing จึงถูกนำมาใช้ในการตรวจวิเคราะห์ดังกล่าวด้วย⁽³⁸⁾



รูปที่ 7. ขั้นตอนการตรวจวิเคราะห์รหัสพันธุกรรม

อาการและอาการแสดง^(1, 39)

ผู้ป่วยโรค autosomal dominant polycystic kidney disease สามารถมาด้วยอาการและอาการแสดงที่หลากหลาย ซึ่งอาจเกิดจากกลไกต่าง ๆ ดังนี้

1. เกิดจากการทำงานของไตที่ผิดปกติ เช่น ปัสสาวะเป็นฟอง ปัสสาวะออกลดลง ปัสสาวะจาง ความดันโลหิตสูง เป็นต้น
2. เกิดจากถุงน้ำที่มีขนาดใหญ่ขึ้น เช่น ปวดท้อง แน่นท้อง เป็นต้น
3. เกิดจากภาวะแทรกซ้อนของถุงน้ำในไต เช่น ปัสสาวะเป็นเลือด มีเลือดออกในถุงน้ำในโพรงไต ปัสสาวะ ภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ มะเร็งไต (renal cell carcinoma) เป็นต้น
4. เกิดจากความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ ที่พบร่วมกัน เช่น โรคถุงน้ำในตับ (polycystic liver disease) โรคหลอดเลือดโป่งพองในสมอง (intracranial aneurysm) ภาวะเลือดออกในสมอง ถุงน้ำในเยื่อหุ้มสมอง (arachnoid cyst) ถุงน้ำในตับอ่อน ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ โรค mitral valve prolapse ภาวะพังผืดในตับแต่กำเนิด (congenital hepatic fibrosis) โรคกระเพาะที่ลำไส้ (diverticulosis) โรคหลอดลมโป่งพอง (bronchiectasis) ถุงน้ำที่ seminal vesicle ภาวะมีบุตรยากในผู้ชาย เป็นต้น

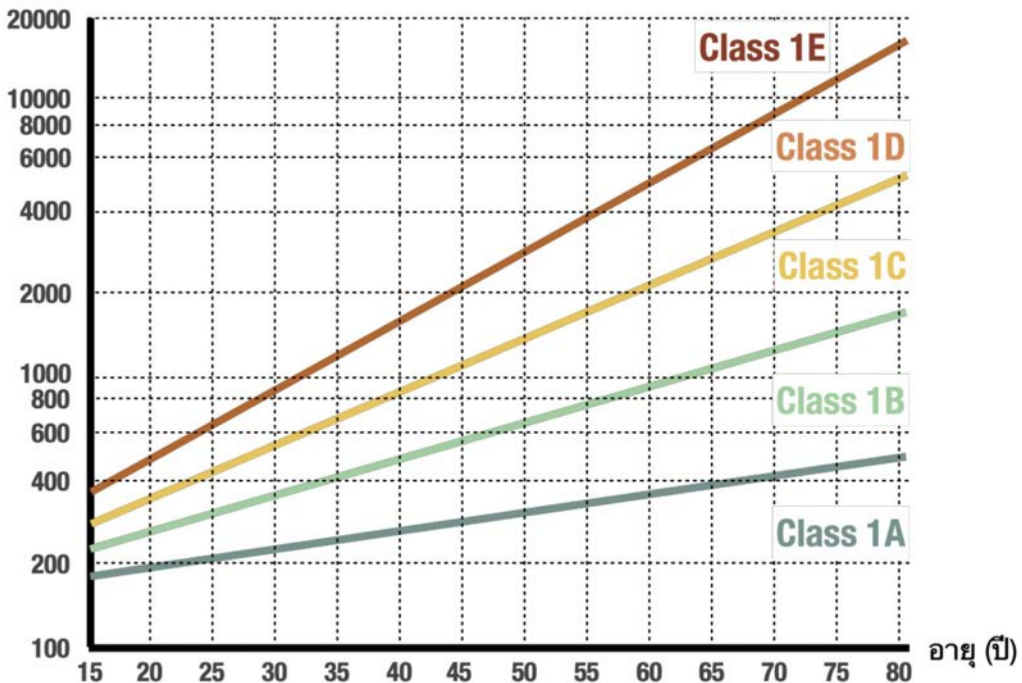
การดำเนินโรค

Autosomal dominant polycystic kidney disease เป็นโรคที่มีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป โดยจะมีการสร้างถุงน้ำในไตอย่างช้า ๆ ซึ่งการติดตามการดำเนินโรคด้วยอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) จะไม่สามารถบ่งบอกการดำเนินโรคในระยะแรกของโรคได้ ตามมาตรฐานการรักษา เมื่อยืนยันการวินิจฉัย autosomal dominant polycystic kidney disease จะมีการแบ่งชนิด autosomal dominant polycystic kidney disease ออกเป็น 2 ชนิดตาม Mayo classification⁽⁴⁰⁾ โดยแบ่งเพื่อเลือกวิธีการติดตามโรค โดยแบ่งเป็น Mayo class 1 ซึ่งก็คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะ typical autosomal dominant polycystic kidney disease (มีถุงน้ำอยู่ทั่วไตทั้งสองข้าง) และ Mayo class 2 ที่เป็น atypical autosomal dominant polycystic kidney disease (มีถุงน้ำในไตเพียงข้างเดียวหรือถุงน้ำไม่สมมาตรกัน)

โดยในกลุ่ม typical Autosomal dominant polycystic kidney disease (Mayo class 1) จะแนะนำให้ติดตามการดำเนินโรคด้วยการวัดปริมาตรไตปรับตามส่วนสูง (height-adjusted total kidney volume, HtTKV) ด้วย CT หรือ MRI ซึ่งเป็นการวัดที่เหมาะสมในการติดตามการดำเนินโรคของ autosomal dominant polycystic kidney disease เนื่องจากการศึกษาพบว่าค่า TKV มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกของโรค autosomal dominant polycystic kidney disease อย่างมาก เช่น อาการปวด ความดันโลหิตสูง ปัสสาวะเป็นเลือด และการมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ⁽³⁹⁾

ซึ่งได้มีการจัดกลุ่มความเสี่ยงของการลดลงของการทำงานของไตตามปริมาตรไตโดยเทียบกับอายุ สามารถแบ่งกลุ่มคนไข้ Mayo class 1 ออกเป็นทั้งหมด 5 กลุ่ม ตั้งแต่ class 1A-class 1E ซึ่งการแบ่งกลุ่มแบบนี้จะช่วยให้สามารถจัดกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้⁽⁴⁰⁾

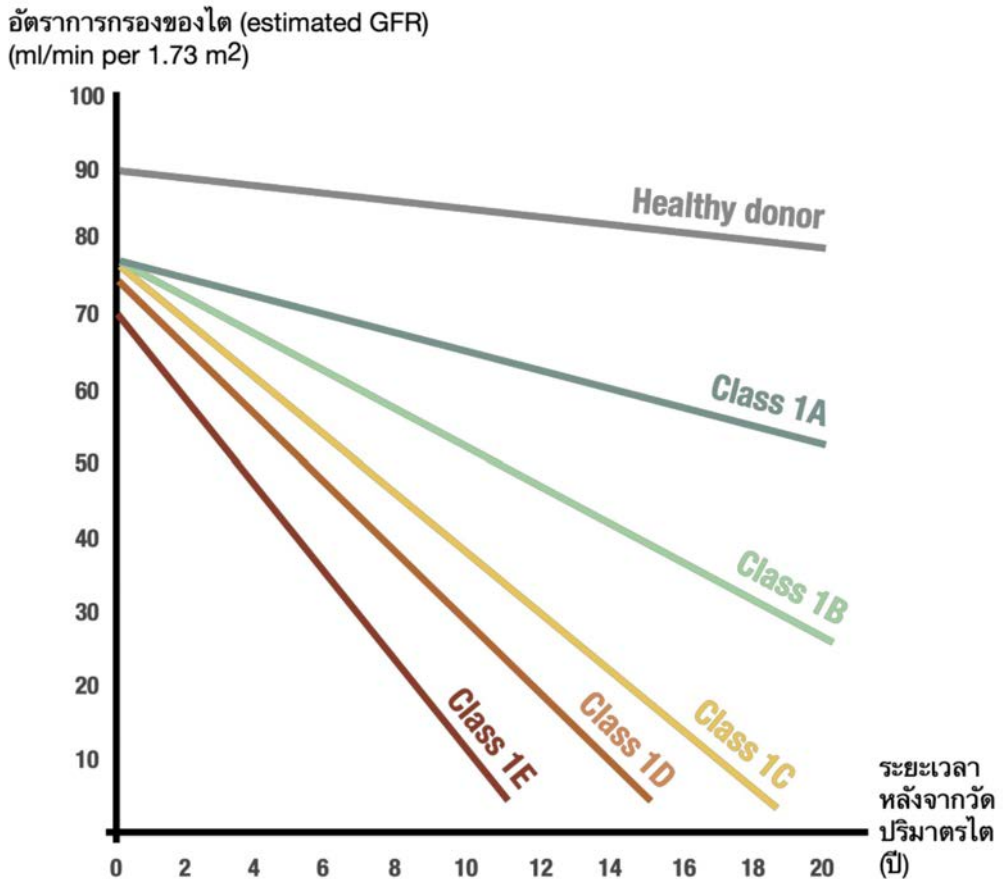
ปริมาตรไตปรับตามส่วนสูง
(มิลลิลิตรต่อเมตร)



รูปที่ 8. กราฟแสดงค่าปริมาตรไตปรับตามส่วนสูง (height-adjusted total kidney volume) ต่ออายุผู้ป่วย เพื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 5 กลุ่ม ตาม Mayo classification⁽⁴⁰⁾

จากการวิเคราะห์อัตราการลดลงของอัตราการกรองของไต (estimated GFR) ในผู้ป่วย autosomal dominant polycystic kidney disease Mayo class 1 เทียบกับผู้ป่วยบริจาคไตที่มีร่างกายแข็งแรง (healthy kidney donors) พบว่า ผู้ป่วย autosomal dominant polycystic kidney disease ที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม Mayo class 1A, 1B, 1C, 1D และ 1E จะมีอัตราการกรองของไต (estimated GFR) ลดลงประมาณ 0.23, 1.33, 2.63, 3.48 และ 4.78 มล./นาที/1.73 ตร.ม./ปี ตามลำดับ ในเพศชาย และ 0.03, 1.13, 2.43, 3.29 และ 4.58 มล./นาที/1.73 ตร.ม./ปี ตามลำดับ ในเพศหญิง ซึ่งสัมพันธ์กับปริมาตรไตที่วัดได้ (ผู้ป่วย ADPKD ที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม Mayo class 1A, 1B, 1C, 1D และ 1E จะมีการเพิ่มขึ้นของปริมาตรไต ประมาณ น้อยกว่าร้อยละ 1.5, 1.5-3, 3-4.5,

4.5-6, และมากกว่าร้อยละ 6 ต่อปี) ซึ่งจะเห็นว่าผู้ป่วยที่ถูกจัดอยู่ใน Mayo class 1C-1E มีการขยายขนาดถุงน้ำในไต และมีการลดลงของอัตราการกรองของไต (estimated GFR) เร็วกว่า Mayo class 1A-1B จึงจัดกลุ่ม Mayo class 1C-1E เป็น rapid progressor⁽⁴⁰⁾



รูปที่ 9. กราฟแสดงอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไต (estimated GFR) ในผู้ป่วย ADPKD Mayo class 1 เทียบกับผู้ป่วยโรคไตที่มีร่างกายแข็งแรง⁽⁴⁰⁾

นอกจากนี้ยังมีการคำนวณ PROPKD score เพื่อใช้ทำนายพยากรณ์โรคถึงความเสี่ยงในการดำเนินโรคไปเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (end-stage renal disease, ESRD) ดังตารางที่ 5⁽⁴¹⁾ อย่างไรก็ตามเครื่องมือนี้จะน่าเชื่อถือในผู้ป่วยที่มีอาการหากผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 35 ปี และยังไม่มีอาการ หรือยังมีการวินิจฉัยที่ไม่ชัดเจน แนะนำให้ทำ genetic testing และใช้ genetic score เพื่อทำนายพยากรณ์โรคแทน⁽⁴¹⁾ ทั้งนี้ผู้เขียนได้สรุปปัจจัยที่สามารถใช้พยากรณ์โรคถึงความเสี่ยงในการดำเนินโรคไปเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต รวมถึงข้อจำกัดในการแปลผลปัจจัยพยากรณ์โรคต่าง ๆ ไว้ในตารางที่ 6

ตารางที่ 5. การทำนายพยากรณ์โรค ถึงความเสี่ยงในการดำเนินโรคไปเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายโดยใช้ PROPKD score⁽⁴¹⁾

ปัจจัยเสี่ยง	คะแนน
เพศชาย	1
มีความดันโลหิตสูงก่อนอายุ 35 ปี	2
มีอาการทางระบบปัสสาวะก่อนอายุ 35 ปี	2
ความผิดปกติทางพันธุกรรม	
<i>PKD2</i> mutation	0
Nontruncating <i>PKD1</i> mutation	2
Truncating <i>PKD1</i> mutation	4
คะแนนรวม	0-9
การแปลผล	
0-3 คะแนน : ความเสี่ยงต่ำ ค่ามัธยฐานอายุที่เกิด ESRD 70.6 ปี ค่ามัธยฐานอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไต 2 มล./นาที/1.73 ตร.ม./ปี โดยมีค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25 และ 75 เท่ากับ 0.6, 3.4 มล./นาที/1.73 ตร.ม./ปี negative predictive value 0.814	
4-6 คะแนน : ความเสี่ยงปานกลาง Median age ในการเกิด ESRD 56.9 ปี ค่ามัธยฐานอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไต 3.4 โดยมีค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25 และ 75 เท่ากับ 1.9, 4.8 มล./นาที/1.73 ตร.ม./ปี	
7-9 คะแนน : ความเสี่ยงสูง ค่ามัธยฐานอายุที่เกิด ESRD 49 ปี ค่ามัธยฐานอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไต 4.4 โดยมีค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25 และ 75 เท่ากับ 2.1, 6.6 มล./นาที/1.73 ตร.ม./ปี positive predictive value 0.909	

ตารางที่ 6. ปัจจัยพยากรณ์โรคถึงความเสี่ยงในการดำเนินโรคไปเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ในผู้ป่วยโรคถุงน้ำในไต

ปัจจัยพยากรณ์	ข้อจำกัดในการแปลผล
มีอัตราการกรองของไตตอนวินิจัยต่ำกว่าเกณฑ์ตามอายุ (eGFR indexed for age)	ไม่จำเพาะกับความเสื่อมของไตจากโรคถุงน้ำในไต อาจเกิดได้มาจากสาเหตุอื่นร่วมด้วยได้
มีอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไต ≥ 5 มล./นาที/1.73 ตร.ม./ปี หรือ ≥ 2.5 มล./นาที/1.73 ตร.ม./5 ปี	อัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตมักจะสูงและมีความหลากหลายมากกว่า ในกลุ่มที่มีค่าอัตราการกรองของไตมากกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. อาจเกิดได้มาจากสาเหตุอื่นร่วมด้วยได้
มีอัตราการเพิ่มขึ้นของปริมาตรไตมากกว่าร้อยละ 5 ต่อปี ในการวัดอย่างน้อย 3 ครั้ง และแต่ละครั้งห่างกันอย่างน้อย 6 เดือน	ต้องอาศัยการวัดปริมาตรไตจากการตรวจด้วย CT scan หรือ MRI ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการวัดปริมาตรไต
Mayo class 1C, 1D, 1E	ต้องอาศัยการวัดปริมาตรไตจากการตรวจด้วย CT scan หรือ MRI ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการวัดปริมาตรไต
ความยาวไตมากกว่า 16.5 ซม. จากการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 45 ปี	ไม่สามารถแปลผลได้ในผู้ป่วยอายุน้อย อาจมีการแปรปรวน เนื่องจากการวัดความยาวไตขึ้นกับเทคนิคของผู้วัด
PROPKD score มากกว่า 6	ไม่แม่นยำในการพยากรณ์ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี และยังไม่มีการ

การรักษา

เป้าหมายของการรักษา autosomal dominant polycystic kidney disease คือการชะลอการเสื่อมของไตให้อัตราการกรองของไตลดลงช้าที่สุด เพื่อไม่ให้โรคดำเนินไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องการการบำบัดทดแทนไตในที่สุด⁽⁴²⁾

การควบคุมความดันโลหิต

แนะนำให้ควบคุมความดันโลหิต น้อยกว่าหรือเท่ากับ 110/75 มม.ปรอท ในผู้ป่วยที่อายุ 18-50 ปี ที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. หรืออยู่ในกลุ่ม Mayo class 1C-1E เนื่องจากการศึกษา HALT-PKD study A⁽⁴³⁾ พบว่า intensive blood pressure control สามารถชะลอการโตของถุงน้ำในไตได้ นอกจากนี้ยังแนะนำในผู้ป่วยที่มี intracranial aneurysm และ valvular heart disease อีกด้วย ส่วนผู้ป่วยอื่น ๆ ที่มีความดันโลหิตสูง แนะนำให้ควบคุมความดันโลหิต น้อยกว่าหรือเท่ากับ 130/85 มม.ปรอท

จากผลการศึกษา HALT-PKD study B⁽⁴⁴⁾ แนะนำให้ใช้ยา angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) หรือ angiotensin II receptor blocker (ARB) เป็นยาตัวแรก โดยแนะนำให้ใช้เพียงตัวเดียว เนื่องจากไม่พบว่ามีประโยชน์เพิ่มเติมจากการใช้ ACEi ร่วมกับ ARB หากมีข้อห้ามหรือยังควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ตามเป้าหมาย แนะนำให้ใช้ยา beta-blocker, dihydropyridine calcium channel blocker หรือ ยาขับปัสสาวะ

การควบคุมเกล็ดเลือด

จากผลการศึกษา CRISP⁽⁴⁵⁾ แนะนำให้จำกัดปริมาณโซเดียมที่รับประทานน้อยกว่า 2.3 ก. ต่อวัน (เท่ากับ โซเดียม 100 มิลลิโมล หรือเกลือแกง 6 ก.) เนื่องจากการรับประทานเกล็ดเลือดจะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ และภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด

การดื่มน้ำ

จากผลการศึกษา PREVENT-ADPKD⁽⁴⁶⁾ แนะนำให้ดื่มน้ำให้เพียงพอ เพื่อให้ urine osmolality น้อยกว่าหรือเท่ากับ 280 มิลลิออสโมล/ล. เพื่อให้เกิดการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน vasopressin ซึ่งเป็นสารที่มีผลทำให้ถุงน้ำในไตขยายขนาดขึ้น และมีผลให้ไตเสื่อมเร็วขึ้นได้

การจำกัดโปรตีน

แนะนำให้จำกัดปริมาณโปรตีนที่รับประทานต่อวัน 0.8-1 ก. ต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว เนื่องจากการจำกัดโปรตีนจะช่วยลด intraglomerular pressure และช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้⁽⁴⁷⁾

การควบคุมพลังงานต่อวัน

แนะนำให้ควบคุมพลังงานในอาหารและควบคุมน้ำหนัก เพื่อให้ body mass index (BMI) อยู่ในเกณฑ์ปกติ และแนะนำให้ออกกำลังกายสม่ำเสมอ⁽⁴⁸⁾

การควบคุมระดับไขมัน

แนะนำให้ควบคุมระดับ LDL น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. และพิจารณาให้ยา statin กรณี eGFR ต่ำกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. หรือมีข้อบ่งชี้อื่น ๆ⁽⁴⁸⁾

การจำกัดฟอสเฟต

แนะนำให้จำกัดปริมาณฟอสเฟตที่รับประทานต่อวัน ไม่เกิน 800 มก. ซึ่งจะช่วยยับยั้งการสร้าง fibroblast growth factor 23 (FGF-23)⁽⁴⁸⁾

การรักษาภาวะเลือดเป็นกรด

แนะนำให้รักษา plasma bicarbonate ให้มากกว่าหรือเท่ากับ 22 มิลลิอีควิวาเลนต์/ล. โดยแนะนำให้รับประทานผักผลไม้ 2-4 ถ้วยต่อวัน และพิจารณาใช้ sodium bicarbonate หากมีข้อบ่งชี้⁽⁴⁸⁾

การใช้ยาเพื่อปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying agents)

เนื่องจากการศึกษาพบว่าปริมาตรของถุงน้ำในไต มีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองของไต จึงมีการทดลองนำยาต่าง ๆ ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งในแต่ละกลไกของการเกิดถุงน้ำในไต มาใช้เพื่อชะลอการขยายขนาดของปริมาตรถุงน้ำในไต และชะลอความเสี่ยงของไต⁽⁴⁹⁾ (รูปที่ 10⁽⁴⁹⁾ และ 11⁽⁵³⁾)

Tolvaptan

จากการศึกษา TEMPO 3: 4⁽⁵⁰⁾ ซึ่งเป็น multicenter double-blinded placebo-controlled trial ซึ่งทำในผู้ป่วย ADPKD จำนวน 1,445 ราย อายุ 18-50 ปี ซึ่งมีปริมาตรไตอย่างน้อย 750 มล. และมี creatinine clearance อย่างน้อย 60 มล./นาที่ ให้ tolvaptan 90-120 มก. ต่อวันเทียบกับยาหลอก ติดตามผู้ป่วยนานอย่างน้อย 3 ปี (ระยะเวลาเฉลี่ย 4.6 ปี) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ tolvaptan มีอัตราการขยายขนาดของปริมาตรไต (ร้อยละ 2.8 เทียบกับร้อยละ 5.5 ต่อปี $p < 0.001$) และอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตที่ 3 ปี ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (6.8 เทียบกับ 10.1 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. $p < 0.001$) แต่พบว่ามีผลข้างเคียงต่อตับมากกว่า และเมื่อตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปอีก 2 ปี ในการศึกษา TEMPO 4: 4⁽⁵¹⁾ พบว่าอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตที่อีก 2 ปี ในกลุ่มที่ได้รับ tolvaptan นั้น ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลับพบว่าอัตราการขยายขนาดของปริมาตรไตนั้นไม่ได้แตกต่างกัน

ส่วนการศึกษา REPRISSE ทำการศึกษาแบบเดียวกันในผู้ป่วย autosomal dominant polycystic kidney disease จำนวน 1,370 ราย ที่มีปริมาตรไตอย่างน้อย 750 มล. แบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่อายุ 18-55 ปี (มีอัตราการกรองของไต 25-65 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) และกลุ่มที่อายุ 56-65 ปี (มีอัตราการกรองของไต 25-44 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุ 18-55 ปีที่ได้ tolavaptan มีอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตที่ 1 ปี ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (2.34 เทียบกับ 3.61 มล./นาที/1.73 ตร.ม. $p < 0.001$) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยอายุ 56-65 ปีนั้นไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้อา⁽⁵²⁾

ปัจจุบัน tolavaptan ยังเป็นยาชนิดเดียวที่มีหลักฐานว่ามีประสิทธิภาพในการชะลอการขยายขนาดของปริมาตรไต ชะลออัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตได้ ซึ่งจะนำไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตที่ลดลง โดยผู้ป่วยที่น่าจะได้ประโยชน์จากยานี้ ได้แก่ ผู้ป่วย ADPKD ที่มีอายุ 18-55 ปี มีอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 25 มล./นาที/1.73 ตร.ม. มีปริมาตรไตอย่างน้อย 750 มล. มี PROPKD score มากกว่า 6 คะแนน หรือมีอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตมากกว่า 5 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ต่อปี หรือมากกว่า 2.5 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ต่อ 5 ปี⁽⁵³⁾

ข้อควรระวังของ tolavaptan คือ ยาจะ metabolize ผ่าน CYP3A5 และมี efflux ผ่าน OAT3 channel จึงควรระมัดระวังปฏิกิริยาร่วมกับยาอื่น โดยเฉพาะยาขับปัสสาวะ ยาจะทำให้มีปัสสาวะออกมากขึ้น (polyuria) มีปัสสาวะกลางคืน (nocturia) จึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีการอุดกั้นของทางเดินปัสสาวะ มีภาวะขาดน้ำ มีภาวะโซเดียมในเลือดสูง หรือไม่สามารถดื่มน้ำได้ ยามีผลข้างเคียงทำให้เอนไซม์ตับสูงขึ้นได้ จึงควรมีการตรวจติดตามค่าการทำงานของตับเป็นระยะ และไม่ควรใช้⁽⁵³⁾ ในผู้ป่วยที่มีโรคตับอักเสบหรือตับแข็ง นอกจากนี้ยังไม่ควรใช้ใน ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ ให้นมบุตร⁽⁵³⁾

Somatostatin analog

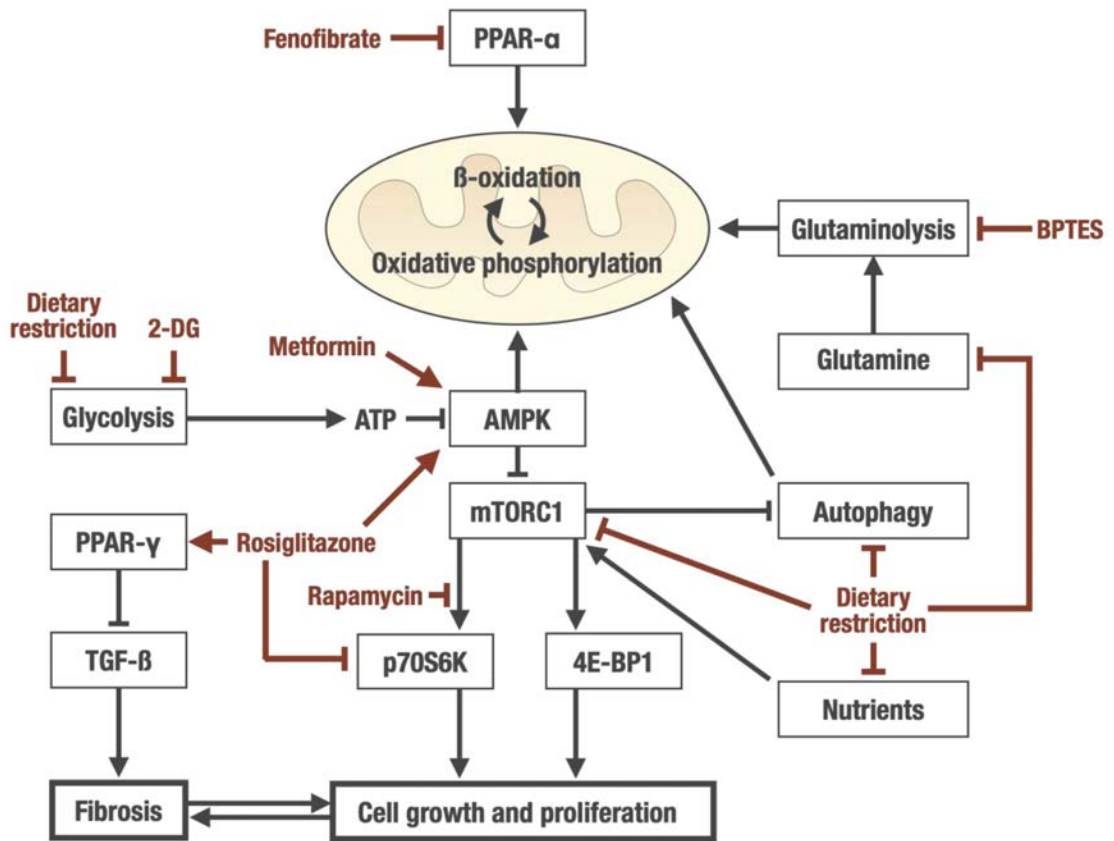
Somatostatin analog ออกฤทธิ์ที่ Gi protein-coupled receptor (SSTR1-5) ซึ่งส่วนหนึ่งอยู่บริเวณ renal tubular cell มีผลยับยั้งการสร้าง cAMP มีการศึกษาขนาดเล็ก (ALADIN)⁽⁵⁴⁾ ทำในผู้ป่วย autosomal dominant polycystic kidney disease จำนวน 79 ราย ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี และมีอัตราการกรองของไตมากกว่า 40 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ให้ยา octreotide ซึ่งเป็น long-acting somatostatin analog เทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้ octreotide มีอัตราการขยายขนาดของปริมาตรไตที่ 1 ปี ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (46.2 มล. เทียบกับ 143.7 มล. $p = 0.032$) แต่อัตราการขยายขนาดของปริมาตรไตที่ 3 ปี และอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบว่ากลุ่มที่ได้ octreotide มีการเกิดถุงน้ำดีอักเสบและนิ่วในถุงน้ำดีมากกว่าในกลุ่มที่ได้ยาหลอก

นอกจากนั้นยังมีการศึกษา ALADIN⁽⁵⁵⁾ ในเวลาต่อมา ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ placebo-controlled phase III ในผู้ป่วย autosomal dominant polycystic kidney disease ระยะหลัง จำนวน 100 ราย ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี และมีอัตราการกรองของไตอยู่ระหว่าง 15-40 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. พบว่ากลุ่มที่ได้ octreotide มีอัตราการขยายขนาดของปริมาตรไตที่ 1 ปี (135.5 มล. เทียบกับ 257.7 มล., $p=0.027$) และที่ 3 ปี (604.2 มล. เทียบกับ 939.1 มล. $p=0.002$) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก และในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 จำนวน 63 รายนั้น พบว่ากลุ่มที่ได้ octreotide มีอัตราการเกิด composite endpoint ที่จุด median follow-up (36 เดือน) ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของ serum creatinine เป็นสองเท่า และการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (9 ราย เทียบกับ 21 ราย adjusted hazard ratio 0.121, 95% CI 0.017, 0.866, $p=0.036$) และยังมีข้อมูลจากการศึกษาของ Ruggenenti และคณะ⁽⁵⁶⁾ ที่พบว่า การให้ long-acting somatostatin analog ในผู้ป่วย autosomal dominant polycystic kidney disease เกิดผลข้างเคียงจากยาไม่แตกต่างจากยาหลอก

จากการศึกษาข้างต้นจึงมีแนวโน้มว่ายา long-acting somatostatin analog อาจช่วยชะลอการเพิ่มปริมาตรไต และอาจช่วยลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตได้ อย่างไรก็ตามยังเป็นเพียงข้อมูลจากการศึกษาขนาดเล็กเท่านั้น

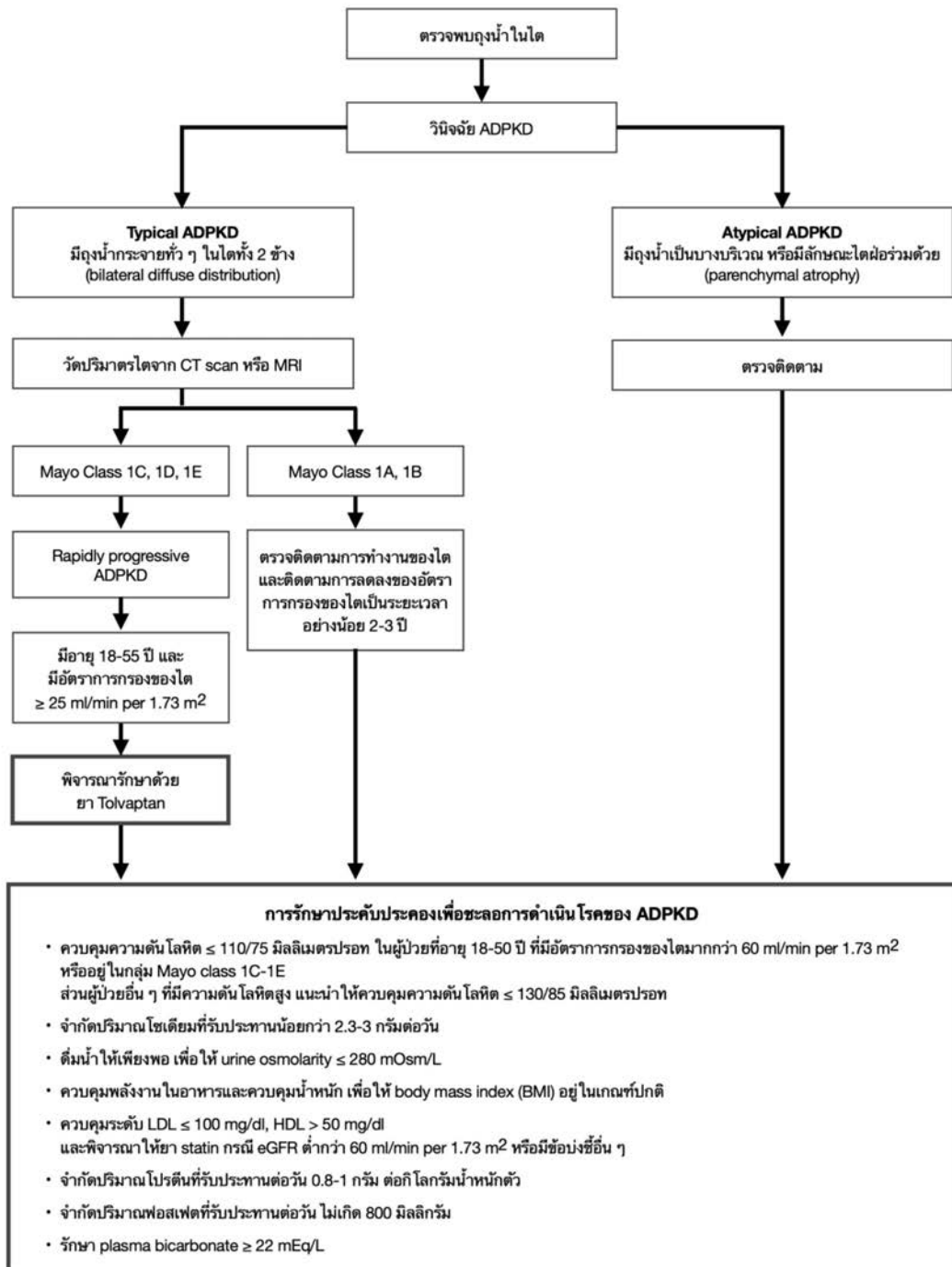
ยาอื่น ๆ

ยาอื่น ๆ ได้แก่ mTOR inhibitor (everolimus และ sirolimus)^(57, 58) และ metformin⁽⁵⁹⁾ นั้น ยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ที่พบว่า มีประสิทธิภาพในการชะลอความเสื่อมของไต ส่วน bosutinib ซึ่งเป็น Src/Abl kinase inhibitor นั้น พบว่าสามารถลดการขยายขนาดของปริมาตรไตได้ แต่มีผลข้างเคียงมากจนมีผู้ป่วยต้องออกจากการศึกษา⁽⁶⁰⁾ ส่วน targeted therapy อื่น ๆ ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา



รูปที่ 10. แสดงเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาที่ใช้ในการรักษาโรค autosomal dominant polycystic kidney disease⁽⁴⁹⁾

AMPK: AMP-activated protein kinase, 2-DG: 2-deoxyglucose, mTORC1: mammalian target of rapamycin complex 1, PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor, TGF-β: transforming growth factor beta



รูปที่ 11. สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรค autosomal dominant polycystic kidney disease⁽⁶³⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007;369:1287-301.
2. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 1983;2:630-9.
3. Torres V, Holley K, Offord K. General features of autosomal dominant polycystic kidney disease: Epidemiology. Problems in diagnosis and management of polycystic kidney disease 1985:49-69.
4. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009;76:149-68.
5. Wakai K, Nakai S, Kikuchi K, Iseki K, Miwa N, Masakane I, et al. Trends in incidence of end-stage renal disease in Japan, 1983-2000: age-adjusted and age-specific rates by gender and cause. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2044-52.
6. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine (Baltimore)* 2006;85:1-21.
7. Buscher R, Buscher AK, Weber S, Mohr J, Hegen B, Vester U, et al. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1915-25.
8. Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, San Millan JL, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995;10:151-60.
9. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996;272:1339-42.
10. Paterson AD, Wang KR, Lupea D, St George-Hyslop P, Pei Y. Recurrent fetal loss associated with bilineal inheritance of type 1 autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002;40:16-20.
11. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggar-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999;353:103-7.
12. Rossetti S, Burton S, Strmecki L, Pond GR, San Millan JL, Zerres K, et al. The position of

- the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1230-7.
13. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1995;81:289-98.
 14. Cai Y, Maeda Y, Cedzich A, Torres VE, Wu G, Hayashi T, et al. Identification and characterization of polycystin-2, the PKD2 gene product. *J Biol Chem* 1999;274:28557-65.
 15. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003;33:129-37.
 16. Newby LJ, Streets AJ, Zhao Y, Harris PC, Ward CJ, Ong AC. Identification, characterization, and localization of a novel kidney polycystin-1-polycystin-2 complex. *J Biol Chem* 2002;277:20763-73.
 17. Feng S, Okenka GM, Bai CX, Streets AJ, Newby LJ, DeChant BT, et al. Identification and functional characterization of an N-terminal oligomerization domain for polycystin-2. *J Biol Chem* 2008;283:28471-9.
 18. Silberberg M, Charron AJ, Bacallao R, Wandinger-Ness A. Mispolarization of desmosomal proteins and altered intercellular adhesion in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F1153-63.
 19. Tsiokas L, Arnould T, Zhu C, Kim E, Walz G, Sukhatme VP. Specific association of the gene product of PKD2 with the TRPC1 channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3934-9.
 20. Foggensteiner L, Bevan AP, Thomas R, Coleman N, Boulter C, Bradley J, et al. Cellular and subcellular distribution of polycystin-2, the protein product of the PKD2 gene. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:814-27.
 21. Wang Q, Cobo-Stark P, Patel V, Somlo S, Han PL, Igarashi P. Adenylyl cyclase 5 deficiency reduces renal cyclic AMP and cyst growth in an orthologous mouse model of polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2018;93:403-15.
 22. Chebib FT, Sussman CR, Wang X, Harris PC, Torres VE. Vasopressin and disruption of calcium signalling in polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:451-64.
 23. Kip SN, Hunter LW, Ren Q, Harris PC, Somlo S, Torres VE, et al. $[Ca^{2+}]_i$ reduction increases cellular proliferation and apoptosis in vascular smooth muscle cells: relevance to the ADPKD phenotype. *Circ Res* 2005;96:873-80.
 24. Yamaguchi T, Nagao S, Wallace DP, Belibi FA, Cowley BD, Pelling JC, et al. Cyclic AMP activates B-Raf and ERK in cyst epithelial cells from autosomal-dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 2003;63:1983-94.

25. Hanaoka K, Guggino WB. cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1179-87.
26. Terryn S, Ho A, Beauwens R, Devuyst O. Fluid transport and cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:1314-21.
27. Antignac C, Calvet JP, Germino GG, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Harris PC, et al. The Future of Polycystic Kidney Disease Research--As Seen By the 12 Kaplan Awardees. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2081-95.
28. Israeli S, Amsler K, Zheleznova N, Wilson PD. Abnormalities in focal adhesion complex formation, regulation, and function in human autosomal recessive polycystic kidney disease epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;298:C831-46.
29. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Chen JM, Hourmant M, Morin MP, Perrichot R, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1006-13.
30. Eisenberger T, Decker C, Hiersche M, Hamann RC, Decker E, Neuber S, et al. An efficient and comprehensive strategy for genetic diagnostics of polycystic kidney disease. *PLoS One* 2015;10:e0116680.
31. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:205-12.
32. Pei Y, Watnick T. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:140-52.
33. Obeidova L, Seeman T, Fencel F, Blahova K, Hojny J, Elisakova V, et al. Results of targeted next-generation sequencing in children with cystic kidney diseases often change the clinical diagnosis. *PLoS One* 2020;15:e0235071.
34. Trujillano D, Bullich G, Ossowski S, Ballarin J, Torra R, Estivill X, et al. Diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using efficient PKD1 and PKD2 targeted next-generation sequencing. *Mol Genet Genomic Med* 2014;2:412-21.
35. Ali H, Al-Mulla F, Hussain N, Naim M, Asbeutah AM, AlSahow A, et al. PKD1 Duplicated regions limit clinical Utility of Whole Exome Sequencing for Genetic Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Sci Rep* 2019;9:4141.
36. Mallawaarachchi AC, Hort Y, Cowley MJ, McCabe MJ, Minoche A, Dinger ME, et al. Whole-genome sequencing overcomes pseudogene homology to diagnose autosomal dominant polycystic kidney disease. *Eur J Hum Genet* 2016;24:1584-90.
37. Mallawaarachchi AC, Lundie B, Hort Y, Schonrock N, Senum SR, Gayevskiy V, et al. Genomic diagnostics in polycystic kidney disease: an assessment of real-world use of whole-genome

- sequencing. *Eur J Hum Genet* 2021.
38. Edrees BM, Athar M, Al-Allaf FA, Taher MM, Khan W, Bouazzaoui A, et al. Next-generation sequencing for molecular diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Gene* 2016;591:214-26.
39. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:479-86.
40. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:160-72.
41. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Rousseau A, Hourmant M, Renaudineau E, Charasse C, et al. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:942-51.
42. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015;88:17-27.
43. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2255-66.
44. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2267-76.
45. Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, Perrone RD, Chapman AB, Yu AS, et al. Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2017;91:493-500.
46. Wong ATY, Mannix C, Grantham JJ, Allman-Farinelli M, Badve SV, Boudville N, et al. Randomised controlled trial to determine the efficacy and safety of prescribed water intake to prevent kidney failure due to autosomal dominant polycystic kidney disease (PREVENT-ADPKD). *BMJ Open* 2018;8:e018794.
47. Menon V, Kopple JD, Wang X, Beck GJ, Collins AJ, Kusek JW, et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2009;53:208-17.
48. Chebib FT, Torres VE. Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1765-76.

49. Weimbs T, Shillingford JM, Torres J, Kruger SL, Bourgeois BC. Emerging targeted strategies for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Kidney J* 2018;11:i27-i38.
50. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.
51. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:477-89.
52. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1930-42.
53. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, Dahl NK, Harris PC, Mrug M, et al. A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2458-70.
54. Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1485-95.
55. Perico N, Ruggenenti P, Perna A, Caroli A, Trillini M, Sironi S, et al. Octreotide-LAR in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN 2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *PLoS Med* 2019;16:e1002777.
56. Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P, Fasolini G, Antiga L, Ene-lordache B, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:206-16.
57. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:46-51.
58. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wuthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:598-604.
59. Pisani A, Riccio E, Bruzzese D, Sabbatini M. Metformin in autosomal dominant polycystic kidney disease: experimental hypothesis or clinical fact? *BMC Nephrol* 2018;19:282.
60. Tesar V, Ciechanowski K, Pei Y, Barash I, Shannon M, Li R, et al. Bosutinib versus Placebo for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3404-13.