

ADPKD e cuore

cap 10 ADPKD and Heart

Francesca Liut¹, Claudia Izzi^{1,2}, Nadia Dallera¹, Francesco Scolari^{1,3}

¹Seconda U.O. di Nefrologia e Dialisi

²Centro di Diagnosi Prenatale, ASST-Spedali Civili, P.O. Montichiari, Brescia

³Cattedra di Nefrologia, Università di Brescia



F. Scolari

ABSTRACT

Il Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD) è la più comune malattia genetica renale; due geni sono implicati nel suo sviluppo: PKD1 e PKD2, che codificano rispettivamente per le proteine policistina 1 e policistina 2. Questa patologia è geneticamente e clinicamente eterogenea; è associata a complicanze renali, in particolare a formazione e crescita di cisti che determinano una progressiva distruzione del parenchima renale ed evoluzione verso l'End Stage Renal Disease (ESRD) in circa il 50% dei soggetti affetti entro i 60 anni. Tuttavia la malattia ha carattere sistemicò, presentando numerose complicanze extrarenali, tra cui quelle cardiovascolari. Le complicanze cardiovascolari sono rappresentate da ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra, anomalie valvolari cardiache ed aneurismi intracranici, e rappresentano la maggiore causa di morte. L'adeguato controllo della pressione arteriosa è un obiettivo fondamentale nei pazienti con ADPKD per limitare le complicanze cardiovascolari, ed è ampiamente condiviso che l'approccio terapeutico debba prevedere l'impiego di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina. In questo articolo vengono analizzati i meccanismi patogenetici alla base delle complicanze cardiovascolari in corso di ADPKD, e viene presentato un iter diagnostico e terapeutico utile nella pratica clinica.

Parole chiave: ADPKD, ipertensione arteriosa, sistema renina-angiotensina- aldosterone (RAAS)

ABSTRACT

Autosomal Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common inherited renal disease. ADPKD is caused by mutations in PKD1 and PKD2, encoding polycystin 1 and 2, respectively. ADPKD is a systemic disease, with renal and extrarenal involvement. Renal disease is characterized by formation and growth of cysts, with progressive destruction of renal parenchyma and development of End Stage Renal Disease (ESRD) in about 50% of affected individuals at the age of 60 years. Extrarenal disease usually involves the liver, heart and vasculature. Cardiovascular manifestations occur in a high percentage of patients with ADPKD, including hypertension, left ventricular hypertrophy, cardiac valvular abnormalities, and intracranial aneurysms. An early treatment of hypertension may decrease the risk of cardiovascular complications, the leading cause of morbidity and mortality. The antihypertensive agents of choice should be ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. In this review, we will focus on the cardiovascular problems of patients with ADPKD.

PKeywords: ADPKD, hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

INTRODUZIONE

Il Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD) è la più comune malattia renale ereditaria (1,2). Due geni, PKD1 e PKD2, codificanti per le proteine policistina 1 e policistina 2, sono implicati nel suo sviluppo. Questa patologia è geneticamente e clinicamente eterogenea, associata a varie complicanze renali, determinate dalla formazione e crescita di cisti che determinano una progressiva distruzione del parenchima renale, con evoluzione verso l'End Stage Renal Disease (ESRD) richiedente dialisi o trapianto in circa il 50% dei soggetti affetti entro i 60 anni e nel 75% dei casi oltre i 70 anni d'età (3-6). L'ADPKD è tuttavia da considerare una malattia sistematica, presentando numerose complicanze extrarenali, sia cistiche che non-cistiche, tra cui quelle cardiovascolari, che rappresentano la maggior causa di morte (7,8). Le complicanze cardiovascolari (fenotipo vascolare) includono ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra, anomalie valvolari cardiache ed aneurismi intracranici ed aortici.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'ipertensione arteriosa nei pazienti ADPKD è molto frequente e compare nel 70-80% dei soggetti adulti prima della riduzione della funzione renale; spesso rappresenta il primo sintomo che porta alla diagnosi di malattia (9-10). La sua comparsa è più precoce nei pazienti ADPKD rispetto alla popolazione generale (11), con una età media di esordio di 32 anni negli uomini e 34 anni nelle donne (l'età media di insorgenza nei pazienti con ipertensione essenziale è di 45-55 anni) (12).

Patogenesi dell'ipertensione Arteriosa

L'insorgenza di ipertensione arteriosa nei pazienti ADPKD è correlata alle modificazioni strutturali renali della malattia: le cisti renali determinano compressione del parenchima adiacente con ischemia tissutale (13-17). Una relazione tra ipertensione arteriosa e coinvolgimento renale cistico è stata dimostrata anche nei bambini con ADPKD (18). Queste modificazioni strutturali del parenchima renale possono determinare ipertensione arteriosa con varie modalità, tra cui attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS); aumento del riassorbimento tubulare di sodio mediato dalla secrezione di aldosterone; aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico e aumento della proliferazione cellulare.

1. Ruolo del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone

Il primo studio che ha mostrato un ruolo patogenetico del RAAS nell'insorgenza di ipertensione arteriosa nei pazienti ADPKD è stato proposto da Bell et al (19); in questo studio, i livelli di attività reninica plasmatica (PRA) in risposta agli ACE inibitori erano significativamente più elevati rispetto ai soggetti normali. Tali osservazioni venivano confermate da Chapman et al (20) che rilevavano che le concentrazioni plasmatiche di aldosterone e PRA erano più elevate nei pazienti con ADPKD rispetto ai pazienti con ipertensione essenziale sia in clino che ortostasi dopo somministrazione di Captopril; veniva inoltre documentato che l'utilizzo di ACE inibitori aveva un maggiore effetto nella riduzione della pressione arteriosa media e delle resistenze vascolari renali nei pazienti ipertesi con ADPKD rispetto a soggetti con ipertensione arteriosa essenziale. Graham et al (21) hanno documentato, in campioni di tessuto renale di soggetti ADPKD, la presenza di iperplasia delle cellule secernenti renina, suggerendo un'attivazione cronica del RAAS in questi pazienti. Elevati livelli di renina vennero riscontrati nel fluido cistico ottenuto da pazienti ADPKD (22). Loghman-Adham et al (23) dimostrarono che altre componenti del RAAS (enzima di conversione dell'angiotensina -ACE-, recettore dell'angiotensina II e peptide angiotensina II) erano presenti a livello delle cisti dei reni ADPKD e che le cellule cistiche in coltura erano in grado di sintetizzare i componenti del RAAS. Lavoie JL et al (24) hanno evidenziato in uno studio condotto su

topi transgenici un ruolo del RAAS intrarenale, in grado di contribuire per sé all'ipertensione arteriosa, senza variazioni dell'attività classica del RAAS circolante. Queste osservazioni suggeriscono che il RAAS intrarenale nei pazienti ADPKD sia predominante nel controllo della emodinamica renale e nello sviluppo di ipertensione arteriosa rispetto al RAAS circolante; tale meccanismo è attivato precocemente, come dimostrato da Harrap et al (15).

2. Ruolo del Sistema Nervoso Simpatico

Altri fattori possono contribuire alla comparsa di ipertensione arteriosa in corso di ADPKD come l'attivazione del sistema nervoso simpatico, direttamente correlato al RAAS. Klein et al (25) hanno dimostrato che l'attività nervosa simpatica muscolare era aumentata nei pazienti ipertesi con ADPKD indipendentemente dalla funzione renale, suggerendo che l'iperattività del sistema simpatico sia in grado di contribuire alla genesi dell'ipertensione arteriosa. D'altra parte, il RAAS è stimolato dall'aumento dell'attività simpatica e l'angiotensina stimola a sua volta il sistema nervoso simpatico, aumentando e facilitando l'attività dei gangli del simpatico e l'interazione con i barocettori riflessi (26). Barendregt et al (27) dimostrarono in pazienti ADPKD con ipertensione arteriosa borderline e funzione renale normale una aumentata escrezione quotidiana di dopamina e idrossifenilalanina; Cerazola et al (28) segnalirono che il livello di catecolamine plasmatiche in posizione supina era significativamente più elevato nei pazienti ADPKD con e senza insufficienza renale rispetto a pazienti con ipertensione essenziale; inoltre, i livelli di noradrenalina plasmatica correlavano significativamente con la pressione arteriosa, indipendentemente dalla funzione renale.

3. Aumento dell'endotelina, Disfunzione Endoteliale, Alterato Rilascio Dell'ossido Nitrico

Un altro fattore coinvolto nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa è la presenza di disfunzione endoteliale che causa produzione di sostanze proinfiammatorie e protrombotiche quali endotelina 1 e angiotensina 2 e conseguente riduzione della produzione di ossido nitrico endoteliale. Numerosi studi hanno mostrato che la disfunzione endoteliale compare precocemente nei pazienti ADPKD, precedendo l'insorgenza di ipertensione arteriosa. Wang et al (29) hanno documentato che la vasodilatazione nei pazienti ADPKD era significativamente alterata rispetto ai controlli sani e risultava essere maggiore negli ipertesi; vi era inoltre una riduzione dei livelli di ossido nitrico. L'aumentata produzione di endotelina 1 a livello cistico può contribuire per sé alla disfunzione endoteliale e alla comparsa di ipertensione arteriosa; i livelli plasmatici di endotelina sono più elevati nei soggetti ADPKD rispetto a soggetti sani o con ipertensione essenziale (30). La disfunzione endoteliale nei pazienti ADPKD è direttamente correlata con fattori di stress ossidativo e all'infiammazione vascolare; sono stati riscontrati elevati livelli dei markers di stress ossidativo e infiammatorio in soggetti con ADPKD normotesi ed ipertesi (31, 32). E' inoltre utile ricordare che l'ADPKD è una malattia sistematica; la policistina 1 e 2, proteine prodotte dai geni PKD1 e PKD2, sono espresse nelle cellule endoteliali e muscolari lisce (33, 34). In vitro, nelle cellule endoteliali di topi knockdown per PKD2 è presente un'anomala risposta allo shear stress, per una verosimile alterata risposta del meccanosensore delle cilia endoteliali, che determina riduzione della produzione di Ca²⁺ e di ossido nitrico (35). Questi dati suggeriscono un ruolo importante della mutazione genetica nella genesi dell'ipertensione arteriosa. A conferma di ciò, i pazienti ADPKD ipertesi e normotesi mostrano un aumento dello spessore medio-intimale carotideo e disfunzione endoteliale fin dalle fasi più precoci della malattia, quando la funzione renale è conservata (36); una riduzione della riserva di flusso coronarico (37); un aumento della pulse wave velocity (e quindi della rigidità vascolare arteriosa), dati indicativi di precoce rimodellamento vascolare (38).

4. Ruolo dei Fattori Angiogenetici

La disfunzione endoteliale aumenta la vasocostrizione endotelina-mediata e riduce la vasodilatazione, determinando ischemia tissutale renale e fungendo da trigger per la comparsa di neo-angiogenesi, che è

essenziale per il supporto trofico e la crescita cistica. L'analisi di campioni renali di pazienti ADPKD ha rilevato la presenza di una fitta e tortuosa rete vascolare, irregolare, avvolgente la parete cistica (39) ed una marcata espressione all'esame immunoistochimico di VEGF e del recettore per VEGF. In uno studio recente (40), i livelli di VEGF risultavano 5 volte più elevati nei pazienti ADPKD, e correlati con la gravità della malattia renale e cardiaca, in particolare con la massa renale e con l'indice di massa ventricolare sinistra.

IPERTENSIONE ARTERIOSA NEL BAMBINO: PREVALENZA, IMPATTO CLINICO E GESTIONE

L'ipertensione arteriosa nei bambini affetti da ADPKD ha una prevalenza stimata intorno al 10-35% (41, 12, 42). Il monitoraggio 24 ore della pressione arteriosa (ABPM) ha mostrato (43) che > 25% dei bambini ADPKD mostravano una perdita della normale riduzione notturna della pressione arteriosa. Seeman et al osservarono in bambini ADPKD una prevalenza di ipertensione arteriosa del 34%; in un terzo dei casi era presente esclusivamente ipertensione notturna; inoltre, nel 60% dei bambini che mostravano ipertensione arteriosa diurna rilevata da ABPM venivano riscontrati valori pressori nella norma a misurazioni casuali (42). Si può ipotizzare che i meccanismi patogenetici della comparsa di ipertensione arteriosa nei bambini siano simili a quelli proposti nell'adulto, ossia correlati con l'espansione delle cisti renali che determinano compressione vascolare con conseguente ischemia, ipossia intra-renale e attivazione del RAAS. I bambini ADPKD con ipertensione arteriosa hanno un volume renale significativamente aumentato (44) ed un più rapido incremento del volume delle cisti renali (45). Inoltre, i bambini ADPKD con pressione arteriosa nel range normale-alto (75esimo e 95esimo percentile) presentano un declino nella filtrazione glomerulare nel tempo che può essere prevenuta dal trattamento con ACE inibitore e dal mantenimento di valori pressori al di sotto del 50esimo percentile per età, altezza e genere. In conclusione, i bambini ADPKD hanno un maggior rischio di sviluppare precoce ipertensione arteriosa e dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio pressorio sistematico. Nello studio di Cadnapaphomchai et al (45), in un periodo di 5 anni, il 52% dei bambini con valori pressori normali-alti (75esimo-90esimo percentile) ed il 28% dei bambini con grave malattia cistica renale (definita da 10 o più cisti renali) con pressione arteriosa al di sotto del 75esimo percentile all'arruolamento dello studio sviluppavano ipertensione sistemica.

Terapia e Gestione dell'ipertensione Arteriosa

L'adeguato controllo della pressione arteriosa rappresenta il principale obiettivo nei pazienti ADPKD per limitare le complicanze extrarenali, in particolare cardiovascolari, di tale patologia. Nello studio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (46) condotto su 200 pazienti con ADPKD, emergeva che un controllo più aggressivo della pressione arteriosa non era associato ad un rallentamento della riduzione del tasso di filtrazione glomerulare rispetto ad un controllo standard. In questo studio, tuttavia, la differenza di pressione arteriosa media tra un controllo aggressivo e standard era solo di 4.7 mmHg e risultava inferiore rispetto all'obiettivo dello studio, pari a 15 mmHg (92 mmHg Vs 107 mmHg); inoltre, i pazienti con ADPKD avevano un'insufficienza renale avanzata (GFR<55 m/min), ed il follow up era di soli 2.2 anni; il tipo di terapia antipertensiva non è stato valutato; infine, non sono state valutate né la progressione della malattia renale né le complicanze cardiovascolari. Nello studio AIPRI (47) (Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency) vennero valutati 64 pazienti con ADPKD sottoposti a trattamento con ACE inibitore Benazepril e venne rilevato un minor beneficio in termine di progressione della malattia renale rispetto a pazienti con nefropatie glomerulari o diabete mellito; da notare che anche in questo studio venivano valutati pazienti con ADPKD che avevano già una riduzione della funzione renale (la clearance della creatinina media era pari a 43 ml/min); inoltre, lo studio ebbe un follow up relativamente breve (3 anni). Nello studio di Van Dijk et al (48) vennero valutati pazienti con ADPKD con funzione renale conservata; quelli normotesi vennero randomizzati all'assunzione di enalapril o placebo e quelli ipertesi vennero randomizzati all'assunzione di enalapril o beta

bloccante (atenololo) con follow-up di 3 anni; non venne riscontrata differenza relativamente al grado di riduzione della funzione renale. Stessi risultati vennero ottenuti da Zeltner et al (49) nel confronto tra impiego di ramipril e metoprololo per un periodo di 3 anni. Una analisi post-hoc ha mostrato la superiorità del controllo pressorio rigoroso (pressione arteriosa media <97 mmHg) nella riduzione della proteinuria e nella prevenzione dell'aumento dell'indice di massa ventricolare sinistra rispetto al controllo standard. Nello studio prospettico non randomizzato di Ecdet et al (50) su pazienti con ADPKD ipertesi veniva valutata la perdita annuale di funzione renale per un follow up medio di 5 anni ed emergeva che la riduzione della funzione renale era maggiore nei pazienti che assumevano solo diuretico rispetto a coloro che assumevano ACE inibitore ($5.3 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ versus $2.7 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ $p<0.05$) nonostante un simile controllo pressorio, con un aumento della proteinuria nel tempo nel gruppo che assumeva solo diuretico. Un altro studio di Nutahara et al (51) mostrava una riduzione significativamente maggiore della proteinuria in pazienti che assumevano candesartan rispetto a coloro che assumevano amlodipina; tale effetto veniva confermato nella metanalisi di Jafar et al. (52), in particolare nei pazienti con valori basali di proteinuria più elevati. Nello studio HALT-PKD, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, venivano invece confrontati due gruppi di pazienti con ADPKD: in un primo gruppo (studio A) venivano inclusi 558 pazienti di età tra i 15 e 49 anni con $\text{GFR}>60 \text{ ml/min}$ e considerati due sottogruppi, uno a controllo pressorio standard (da 120/70 a 130/80 mmHg) e uno a target pressorio inferiore (da 95/60 a 110/75 mmHg) in corso di terapia rispettivamente con ACE inibitore (lisinopril) e sartano (telmisartan) oppure ACE inibitore e placebo (53). Emergeva una velocità di incremento del volume renale inferiore nel gruppo con controllo pressorio più rigido; tuttavia, l'associazione ACE inibitore e sartano non determinava ulteriori benefici. Non vi era un miglioramento della funzione renale ma nel gruppo a target pressorio inferiore si assisteva alla riduzione dell'escrezione di albumina e dell'indice di massa ventricolare sinistra. Nello studio B che includeva 486 pazienti con ADPKD ipertesi di età tra i 18 e 64 anni e con GFR compresa tra 25 e 60 ml/min venivano considerati due sottogruppi, uno sottoposto a terapia con ACE inibitore e sartano, l'altro con ACE inibitore e placebo con obiettivo pressorio tra i 110/70 e 130/80 mmHg; in questo studio non venivano evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi; si evidenziava invece come l'effetto antiproteinurico degli ACE inibitori fosse più efficace nel controllo della proteinuria soprattutto se attuato nelle fasi precoci della malattia. Alla luce delle numerose evidenze relative all'impatto del RAAS sulla malattia cardiovascolare con ADPKD e sugli effetti positivi del controllo pressorio con ACEI per prevenire la riduzione della filtrazione glomerulare e l'aumento dell'indice di massa ventricolare sinistra, è ampiamente condiviso che l'approccio primario nella terapia dell'ipertensione arteriosa debba essere fondato sul blocco del RAAS. L'uso dell'inibitore diretto della renina Aliskiren non è attualmente impiegato per i suoi possibili effetti collaterali. Anche i bloccanti del canale del calcio e i beta bloccanti sono ben tollerati ed efficaci come trattamenti aggiuntivi antiipertensivi. Anche nei bambini, ACE inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina sono da considerare farmaci di prima scelta e sono ben tollerati in corso di ADPKD. Lo studio di Cadnapaphomchai et al (54) su bambini ADPKD ipertesi mostrava che un più aggressivo controllo dell'ipertensione con target del 50esimo percentile (paragonato al target standard del 90esimo percentile) non determinava modificazioni sulla crescita delle cisti, dell'indice di massa ventricolare sinistra o della funzione renale; tuttavia è ipotizzabile che l'avvio di un trattamento su bambini ADPKD già ipertesi da tempo possa perdere la sua efficacia.

IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA

L'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) rappresenta un reperto frequente nei pazienti con ADPKD; per lo più, risulta essere espressione di una risposta adattativa miocardica all'ipertensione arteriosa. Nello studio di Chapman et al (55) veniva segnalato che nei pazienti ADPKD ipertesi, LVH era presente nel 48% dei casi; veniva inoltre evidenziata una correlazione significativa tra ipertensione arteriosa e indice di massa ventricolare sinistra (LVMI) sia negli adulti che nei bambini.

1. Eziologia e Patogenesi del Rimodellamento Ventricolare Sinistro

I meccanismi alla base del rimodellamento cardiaco in ADPKD non sono ben conosciuti; in uno studio spagnolo che valutava il monitoraggio pressorio 24 ore si evidenziava un'associazione indipendente solo tra pressione arteriosa sistolica e LVMI; la presenza di uno stato di non-dipper nei pazienti ADPKD non sembrava essere correlato alla LVH; venivano inoltre valutati i livelli plasmatici di angiotensina II, aldosterone, noradrenalina, peptide natriuretico atriale e l'attività reninica plasmatica, che non risultavano correlati a LVH (56). Nello studio di Bardaji et al (57) in giovani pazienti ADPKD normotesi e con funzione renale conservata, veniva dimostrata presenza di LVH e di anomalie del flusso ematico all'esame doppler cardiaco, suggestive per una disfunzione diastolica precoce e indipendente. È possibile pertanto ipotizzare che i pazienti ADPKD abbiano una eccessiva risposta pressoria diaстолика all'esercizio fisico, indicativa di alterata capacità di vasodilatazione che può aumentare il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa. Sono stati inoltre valutati i polimorfismi dell'enzima ACE come possibile causa di LVH in 409 pazienti caucasici con ADPKD; solo in 164 si rilevava un ecocardiogramma compatibile con LVH e non si identificava un'associazione tra genotipo DD e presenza di LVH oppure di progressione del quadro renale (58). E' nota inoltre la presenza nei pazienti ADPKD di resistenza insulinica: Lumihao et al hanno valutato se tale condizione potesse correlarsi con il LVMI paragonando 106 pazienti con ADPKD tipo 1 (PKD1) con 70 parenti sani: dallo studio emergeva la presenza di una associazione significativa tra resistenza insulinica e LVMI in entrambi i gruppi, indipendentemente da età, peso, pressione arteriosa sistolica e albuminuria (59).

2. Metodiche per la Stima della LVH

La metodica più facile ed economica per valutare la presenza di LVH è l'elettrocardiogramma, che presenta una bassa sensibilità (inferiore al 50%). Ad oggi l'ecocardiogramma rappresenta la metodica di scelta per la valutazione di LVH; in letteratura sono riportati studi che utilizzano sia la metodica ecocardiografica M-mode che quella doppler e bidimensionale; entrambe presentano dei limiti in particolare se sono presenti delle anomalie della morfologia o della cinetica ventricolare sinistra. La stima della massa ventricolare sinistra è generalmente corretta per la superficie corporea e si parla di indice di massa ventricolare sinistra (LVMI). Sono stati inoltre proposte delle correzioni legate al genere ma a tale proposito sono presenti parametri discordanti; pertanto, la Società Americana di EcocardioGRAFIA (ASE) ha proposto dei criteri per la stima della LVH corretti per superficie corporea che dovrebbero essere utilizzati per standardizzare le misurazioni (60). Un altro mezzo di valutazione molto efficace è rappresentato dalla risonanza cardiaca (MRI) che oltre a permettere una distinzione tra ipertrofia di tipo concentrico o eccentrico permette la stima della fibrosi miocardica.

3. Gestione del Paziente con ADPKD e Ipertrofia Ventricolare Sinistra

La LVH risulta essere reversibile come dimostrato dagli studi di Ecdar et al. (61). Obiettivo fondamentale nei pazienti ADPKD è ottimizzare il controllo della pressione arteriosa. In uno studio di Schrier et al (62) 79 pazienti con ADPKD ipertesi con LVH venivano randomizzati ad un controllo rigoroso o standard della pressione arteriosa (<120/80 mm Hg vs. 135-140/85-90 mm Hg). Tutti i pazienti avevano una clearance della creatinina >30 ml/min per 1.73 m²; l'outcome primario consisteva nel valutare le modificazioni del LVMI tramite ecocardiogramma bidimensionale al basale e dopo uno e sette anni. LVH era definita se LVMI risultava essere >125 g/m² nei maschi e >110 g/m² nelle femmine. Nei 53 pazienti che completarono lo studio, veniva documentata una riduzione del LVMI per entrambi i gruppi; tuttavia nel gruppo che aveva mantenuto un controllo pressorio più rigoroso era presente una maggiore riduzione del LVMI (71% rispetto a 44% nel gruppo a controllo standard p<0.05). In particolare la miglior riduzione del LVMI si osservava nel gruppo con controllo rigoroso e in terapia con enalapril.

ANOMALIE VALVOLARI CARDIACHE

Anche le anomalie valvolari cardiache risultano frequenti nei pazienti affetti da ADPKD; in uno studio prospettico retrospettivo di Leier et al (63) nel 18% dei pazienti totali e nel 27% di coloro per i quali erano disponibili dati autoptici erano presenti una o più anomalie valvolari; tra quelle più frequenti, si segnalavano difetti della radice aortica, dell'anulus, della valvola mitralica. In uno studio di Hossack et al (64) su 163 pazienti ADPKD, il 26% aveva un prolasso mitralico; il 31% un'insufficienza mitralica; l'8% dei un'insufficienza aortica; il 15% una insufficienza tricuspidalica; 10 pazienti avevano una prollasso tricuspidalico. Dati analoghi erano segnalati da uno studio di Timio et al. (65). L'insufficienza mitralica risulta essere l'anomalia valvolare cardiaca più frequente, spesso associata a pressione arteriosa elevata; inoltre, sembra essere più frequente nei pazienti con mutazione PKD1 (66). Nei pazienti ADPKD è pertanto indicata l'esecuzione di ecocardiogramma nel caso in cui venga riscontrato un soffio cardiaco all'esame obiettivo.

ANEURISMI INTRACRANICI

Tra le anomalie vascolari più comuni riscontrabili nei pazienti con ADPKD troviamo gli aneurismi intracranici (IA), le dolicoectasie, le dissezioni dell'aorta toracica e cervicocefalica, gli aneurismi delle arterie coronariche (66-70). In particolare, gli aneurismi intracranici presentano una prevalenza nettamente maggiore in questi pazienti rispetto alla popolazione generale (4.0-11.7% versus 1.0%) (71) ed è nota una aggregazione familiare che è stata ampiamente confermata in ADPKD (72). In uno studio di Irazabal et al (73) condotto in 407 pazienti affetti da ADPKD tramite angioRM è stato stimato che gli IA asintomatici avevano una prevalenza del 9.3%; la prevalenza stimata di IA in pazienti con familiarità per emorragia sub-aracnoidea era del 21.2%, mentre la prevalenza in soggetti senza familiarità per emorragie sub-aracnoidee era pari a 6.3%. Nella maggior parte dei casi venivano evidenziati aneurismi piccoli (< 3.5 mm di diametro), nell'84% dei casi situati nel circolo cerebrale anteriore. Durante il follow-up di questo studio (243 anni cumulativi) si evidenziava un basso rischio di incremento dimensionale e di rottura. La rottura di aneurismi intracranici è evento spesso fatale, con morbilità e mortalità combinata tra il 30 e il 50% dei casi; l'età media di rottura è 40 anni, 10 anni prima rispetto alla popolazione generale ed è stato stimato che il rischio di rottura di IA per un parente di primo grado di un paziente affetto risulta essere quattro volte maggiore rispetto alla popolazione generale (74-76).

Genetica e Patogenesi degli Aneurismi Intracranici

Policistina 1 (PC1) e policistina 2 (PC2) sono espresse a livello vascolare (in particolare a livello delle placche dense delle cellule muscolari lisce della tonaca media vascolare arteriosa), nei miofibroblasti (33, 77) e a livello endoteliale (78); questo suggerisce un ruolo fondamentale delle due proteine nello sviluppo e nel mantenimento della mioelasticità della parete vascolare. In uno studio sperimentale su ratti veniva ipotizzato che l'aploinsufficienza PKD 2 e quindi una bassa espressione di PC2 potesse essere correlata allo sviluppo di un fenotipo vascolare nell'uomo (79). In passato inoltre era stato proposto da Rossetti et al (80) che mutazioni presenti a livello della regione 5'del gene PKD1 potessero dare origine ad un fenotipo più grave di malattia, associata ad una maggior incidenza di aneurismi intracranici. In uno studio francese (81), condotto su una coorte di 741 pazienti affetti da ADPKD, questo dato non venne confermato. Nello studio di Irazabal et al (73), i pazienti portatori di mutazioni a carico di PKD1 o PKD2 risultavano avere un ugual rischio di sviluppare IA nonostante la forma clinica associata a PKD2 presenti un coinvolgimento renale meno aggressivo. E' noto che l'ADPKD presenta una elevata variabilità inter ed intrafamiliare, ed è verosimile che esistano geni modificatori in grado di influenzare la comparsa di un fenotipo caratterizzato da complicanze vascolari. Uno studio effettuato

su un'ampia corte di pazienti con familiarità per IA ha identificato dei loci sui cromosomi 2q, 8q e 9p (82). Un secondo studio (83) europeo e giapponese ha confermato i loci 8q e 9p e ha identificato tre nuovi loci sui cromosomi 18q, 13q e 10q, individuando tre geni candidati: RBBP8, STARD13 e CNM2. Questi geni codificano per proteine coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare e della differenziazione delle cellule delle pareti vascolari (84, 85).

Gestione degli Aneurismi Intracranici

Nei pazienti affetti da ADPKD e IA l'indagine diagnostica gold-standard è l'angiografia con cateterismo arterioso; tuttavia con le nuove metodiche disponibili, l'angioRMN è un metodo efficace di screening indicato come prima scelta, anche per evitare l'uso di mezzo di contrasto iodato e il rischio di embolizzazione arteriosa; uno studio recente ha rilevato che l'Angiografia a Risonanza Magnetica (MRA) 3D time-of-flight (TOF) con un magnete 3T ha una sensibilità di screening del 67% per ICA <3mm, dell'87% per quelli di 3-5mm e del 95% per quelli di >5mm (86).

Questa tecnica si è dimostrata equivalente in sensibilità alla angiografia TAC, metodica che espone comunque i pazienti a radiazioni e a mezzo di contrasto. Nello studio ISUIA è stato rilevato che il tasso di rottura di IA è correlato al progressivo incremento dimensionale, alla localizzazione nella circolazione cranica posteriore piuttosto che anteriore e a una storia plessa di emorragia sub aracnoidea (87). Le linee guida KDIGO sull'ADPKD suggeriscono che dovrebbero sottoporsi a screening per la ricerca di IA asintomatici quei pazienti con ADPKD e storia familiare di IA o storia personale di rottura di IA; i pazienti con anamnesi negativa per tale evento dovrebbero essere informati sul rischio di IA associato ad ADPKD, considerando sia i pro che i contro dello screening pre-sintomatico. Lo screening dovrebbe anche essere preso in considerazione in individui con alto rischio professionale (ad es. piloti), condizione in cui la rottura di ICA può mettere a rischio la vita di altri e per quei pazienti nei quali l'incertezza sulla propria condizione clinica possa generare uno stato di ansia, nonostante un'adeguata informazione. Nei pazienti con storia familiare positiva e iniziale screening negativo è raccomandato screening periodico ogni 5 anni. Il follow-up di piccoli IA, generalmente a basso rischio di rottura dovrebbe prevedere controlli inizialmente ogni 6 mesi e successivamente, in presenza di stabilità, ogni 2-3 anni (88).

BIBLIOGRAFIA

1. Delgaard OZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys: a follow up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand Suppl* 1957; 328:1-255.
2. Iglesias CG, Torres VE Offord KP et al Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota. *Am J Kidney Dis* 1983; 2: 630-9
3. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:332-42
4. Schrier RW et al Disease of the kidney and urinary tract editors Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. P 502-539
5. Grantham JJ, Mulamalla S, Swenson-Fields KI. Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 556-566.
6. Hateboer N, Lazarou LP, Williams AJ et al. Familial phenotype differences in PKD1. *Kidney Int* 1999;56:34-40
7. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS et al. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2048-2056
8. Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC Survival after end stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complication to mortality *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 777-784
9. Chapman AB, Schrier RW Pathogenesis of hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 1991;11: 653-660
10. Ecdor T, Schrier RW Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 194-200.
11. Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM et al Characteristics of hypertension in young adults with autosomal polycystic kidney disease compared with the general US population. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1029-1034
12. Schrier RW, Johnson AM, McFann K et al. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal dominant polycystic kidney disease *Kidney Int* 2003;64:1792-1799.
13. Ettinger A, Kahn PC, Wise HM et al The importance of selective renal angiography in the diagnosis of polycystic disease *J Urology* 1969; 102:156-61
14. Jones DB Arterial and glomerular lesions associated with severe hypertension. Light and electron microscopic studies. *Lab Invest* 1974; 31 (4): 303-13
15. Harrap SB, Davies DL, Macnicol AM et al Renal cardiovascular and hormonal characteristics of young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1991; 40:501-508.
16. Barrett BJ, Foley R, Morgan J, Hefferton D et al Differences in hormonal and renal vascular response between normotensive patients with autosomal polycystic kidney disease and unaffected family members *Kidney Int* 1994;46:1118-1123.
17. Brkljacic B, Sabljac Matovinovich M Putarek K et al. Renal vascular resistance in autosomal polycystic kidney disease *Acta Radiologica* 1997;38:840-846.
18. Fick GM, Duley T, Johnson AM et al. The spectrum of autosomal polycystic kidney disease in children *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1654-1660
19. Bell PE, Hossack KF, Gabow PA, et al. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease .*Kidney Int* 1988; 34: 683-690
20. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA et al The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med* 1990;323:1091-1096.
21. Graham RC, Lindop GB The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988;33:1084-1090.
22. Torres VE, Donovan KA, Scicli G et al. Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal dominant polycystic kidney disease *Kidney Int* 1992;42:364-373
23. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T et al The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287:F775-F788.
24. Lavoie JL, Lake-Bruse KD, Sigmund CD. Increased blood pressure in transgenic mice expressing both human renin and angiotensinogen in the renal proximal tubule. *Am J Physiol-Renal Physiol* 2004; 286(5): F965-F71.
25. Klein IH, ligtenberg G, Oey PL et al. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J. Am.*

- Soc. Nephrol 2001;12:2427–2433
26. Reid IA. Interactions between Ang-II, Sympathetic Nervous-System, and Baroreceptor Reflexes in Regulation of Blood-Pressure. Am J Physiol 1992; 262(6): E763-E78.
 27. Barendregt JNM, Florijn KW, Muizert Y et al. Borderline Hypertensive Autosomal-Dominant Polycystic Kidney-Disease Patients Have enhanced Production of Renal Dopamine -Normalization of Renal Hemodynamics by Dopa Infusion. Nephrol Dial Transpl 1995; 10(8): 1332-41.
 28. Cerazola G, Li Vecchi M, Mule G, et al. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives. Am J Nephrol 1998; 18(5): 391-8.
 29. Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 2003;64: 1381-1388.
 30. Giusti R, Neri M, Angelini D, et al. Plasma concentration of endothelin and arterial pressure in patients with ADPKD. Contrib Nephrol 1995; 115: 118-121.
 31. Heffernan KS, Kuvin JT, Sarnak MJ, et al. Peripheral augmentation index and vascular inflammation in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2011;26: 2515-2521.
 32. Menon V, Rudym D, Chandra P, Miskulin D, Perrone R, Sarnak M. Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 7-13.
 33. Griffin MD, Torres VE, Grande JP et al. Vascular expression of polycystin. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 616-626.
 34. Kim K, Drummond I, Ibraghimov-Beskrovna O, Klinger K et al.. Polycystin 1 is required for the structural integrity of blood vessels. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 1731-1736.
 35. AbouAlaiwi WA, Takahashi M, Mell BR, et al. Ciliary polycystin-2 is a mechanosensitive calcium channel involved in nitric oxide signaling cascades. Circ Res 2009; 104: 860-869.
 36. Kocaman O, Oflaz H, Yekeler E, et al. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43:854-860.
 37. Turkmen K, Oflaz H, Uslu B et al. Coronary flow velocity reserve and carotid intima media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: from impaired tubules to impaired carotid and coronary arteries. Clin. J. Am. Soc. Nephrol 2008;3:986–991.
 38. Borresen ML, Wang D, Strandgaard S et al. Pulse wave reflection Is amplified in normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and normal renal function. Am. J. Nephrol 2007;27:240–246.
 39. Bello-Reuss E, Holubec K, Rajaraman S. Angiogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 2001; 60: 37-45.
 40. Reed BY, Masoumi A, Elhassan E, et al. Angiogenic growth factors correlate with disease severity in young patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 2011;79:128-34
 41. Sedman A, Bell P, Manco-Johnson M et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood: a longitudinal study. Kidney Int 1987;31:1000-5
 42. Seeman T, Dusek J, Vondrichova H et al. Ambulatory blood pressure correlates with renal volume and number of renal cysts in children with autosomal polycystic kidney disease. Blood Press Monit 2003;8:107-10.
 43. Chapman AB Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F et al Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease Adv Chronic Kidney Dis 2010;17:153-63.
 44. Cadnapaphomchai MA, McFann K, Strain JD et al. Proseptice change in renal volume and function in children with ADPKD. Clin J AM Soc Nephrol 2009;4:820-9.
 45. Cadnapaphomchai MA, Masoumi A, Strain JD et al. Magnetic resonance imaging of the kidney and cyst volume in children with ADPKD. Clin J Am Soc Nephrol 2010;6:369-76.
 46. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ et al. Dietary protein restriction, blood pressure control and the progression of polycystic kidney disease. Modification Diet in renal Disease study Group J. Am. Soc. Nephrol 1995;5:2037–2047.
 47. Maschio G, Alberti D, Janin G et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. N. Engl. J. Med 1996;334:939–945.
 48. Van Dijk MA, Breuning MH, Druiser R et al No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol. Dial. Transplant 2003;18:2314–2320.
 49. Zeltner R, Poliak R, Stiasny B et al. Renal

- and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant* 2007;23:573-579
50. Ecdet T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM et al. Diuretics versus angiotensin converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2001;21:98-103.
51. Nutahara K, Higashihara E, Horie S et al. Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Prac* 2005; 99:c18-c23.
52. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67:265-271.
53. Schrier RW, Kaleab Z, Abebe KZ et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014; 371:2255-66
54. Cadnapaphomchai MA, Fick-Brosnahan GM, Duley I et al. Design and baseline characteristics of participants in the study of antihypertensive therapy in children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Contemp Clin Trials* 2005; 26:211-22.
55. Chapman AB, Johnson AM, Rainguet S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1292-7.
56. Martinez-Vea A, Valero FA, Bardaji A et al. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with autosomal polycystic kidney disease: influence of blood and humoral and neurohormonal factors. *Am J Nephrol* 2000;20: 193-200.
57. Bardaji A, Vea AM, Gutierrez C et al. Left ventricular mass and diastolic function in normotensive young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis* 1998;32:970-975.
58. Ecdet T, McFann KK, Raynolds MV et al. No effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on disease progression and left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2003;23:466-70.
59. Lumihao A, Pihlajamäki J, Hartikainen J et al. Insulin resistance is related to ventricular hypertrophy in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1219-1224.
60. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 1440-63.
61. Ecdet T, Edelstein CL, Chapman AB, et al. Reversal of left ventricular hypertrophy with angiotensin converting enzyme inhibition in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1113-6
62. Schrier R, Mc Fann K, Johnson A et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal polycystic kidney disease: results of a seven year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1733-9.
63. Leier CV, Baker PB, Kilman JW et al. Cardiovascular abnormalities associated with adult polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1984;100:683-688
64. Hossack KF, Leddy CL, Johnson A et al. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988;319:907-12
65. Timio M et al. The spectrum of cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease: a 10-year follow up in a five generation kindred. *Clin Nephrol* 1992;37:245-251.
66. Lumihao A, Ikaheimo R, Miettinen R et al. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1208-16
67. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng J Med* 1992; 327: 916-20.
68. Schievink W, Torres VE, Wiebers DO et al. Intracranial arterial dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1298-303
69. Chauveau D, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994; 45: 1140-6.
70. Bobrie G, Brunet-Bourgin F, Alamowitch S, et al. Spontaneous artery dissection: is it part of the spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2138-41.
71. Ruggeri PM, Poulos N, Masaryk TJ et al. Occult intracranial aneurysm in polycystic kidney

- disease: screening with MR angiography. *Radiology* 1994;191:33-39.
72. Beltz MM, Hughes RL, Kaehny WD, et al. Familial clustering of ruptured intracranial aneurysm in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:770-6.
73. Irazabal MV, Huston J, 3rd, Kubly V, et al. Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1274-85.
74. Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV et al. Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study. *J Neurosurg* 1995; 83: 426-9.
75. De Braekeleer M, Perusse L, Cantin L et al. A study of inbreeding and kinship in intracranial aneurysms in the Saguenay Lac-Saint-Jean region (Quebec, Canada). *Ann Hum Genet* 1996; 60: 99-104.
76. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, et al. Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 1995; 311: 288-9.
77. Torres VE, Cai Y, Chen X, et al. Vascular expression of polycystin 2. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1-9.
78. Ibraghimov-Beskrovnyaya O, Dackowski WR, Foggensteiner L, et al. Polycystin: In vitro synthesis, in vivo tissue expression, and subcellular localization identifies a large membrane-associated protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6397-402.
79. Qian Q, Hunter LW, Li M, et al. PKD2 haploinsufficiency alters intracellular calcium in vascular smooth muscle cells. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 1875-80.
80. Rossetti S, Chauveau D, Kubly V, et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet* 2003; 361: 2196-201.
81. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Chen JM et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1006-1013.
82. Bilguvar K, Yasuno K, Niemela M, et al. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat Genet* 2008; 40: 1472-7.
83. Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet* 2010; 42: 420-5.
84. Thompson AR, Golledge J, Cooper JA et al. Sequence variant on 9p21 is associated with the presence of abdominal aortic aneurysm disease but does not have an impact on aneurysmal expansion. *Eur J Hum Genet* 2009; 17:391-4.
85. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007;316:1491-3
86. Hiratsuka Y, Miki H, Kiriyama I et al. Diagnosis of unruptured intracranial aneurysm: 3T MR angiography versus 64-channel multi-detector row CT angiography. *Magn Reson Med Sci* 2008; 7:169-178
87. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362:103-10
88. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU 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

CORRISPONDENZA A:

Prof. Francesco Scolari

Professore Associato di Nefrologia, Università di Brescia

Direttore Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi

Ospedale di Montichiari, ASST Spedali Civili di Brescia

Tel 030-9963200 - Fax 030-9963216

Email francesco.scolari@unibs.it