

Metformina e rene policistico dell'adulto: tra ricerca e impiego clinico

Giovanni Piscopo

Nefrologia, Dialisi e Trapianto, AOUC Policlinico di Bari - Italy

Metformin and adult polycystic kidney disease: research and clinical application

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common monogenic nephropathy. It is characterized by the onset of progressively enlarging cysts in kidneys (and in other organs, mainly in the liver) that cause the progressive deterioration of renal function.

Since 2018, Tolvaptan is available for the treatment of the disease (and in Italy also Octreotide), and allows to slow the progression of the disease towards renal failure. This new drug, even representing an epochal revolution in the management of this pathology, is not without side effects as well as potential adverse events that, although rare, should not be neglected (so much so as to make it necessary to monitor, first monthly and then quarterly, some important bio-humoral parameters).

Therefore, the war for the defeat of ADPKD is far from being won and new efforts are needed to increase knowledge about the complex pathophysiology of this disease in order to identify other candidate molecules for the treatment of the disease.

Among these Metformin, a drug that has long been used in the treatment of type 2 diabetes mellitus, according to numerous preclinical and clinical studies, would be able to reduce the development and formation of cysts, with a slowdown in the tissue damage related to them and of the progression to end-stage renal failure.

Keywords: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD), Cyst formation, Metformin, Renal tissue damage



Introduzione

Il rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è la più comune malattia renale genetica, con una prevalenza in Europa variabile da 2,41 a 3,89/10.000 (1). È una malattia sistemica che determina la formazione di multiple cisti renali bilaterali, che portano a un aumento volumetrico dei

reni, con progressiva perdita della funzione renale, ed è caratterizzata dalla comparsa di cisti anche in altri organi (fegato, pancreas, milza, vescichette seminali, aracnoide) e dalla formazione, talora, di aneurismi (prevalentemente del circolo cerebrale anteriore) e di ernie della parete addominale (2).

I geni che determinano la malattia sono, nella quasi totalità dei casi, il gene PKD1 (78% delle famiglie) e il gene PKD2 (15% delle famiglie), che codificano per le policistine; tuttavia, il 7-10% dei pedigree rimane GUR (genetically un-resolved), cioè senza una diagnosi genetica, e solo recentemente sono stati identificati altri geni causativi di malattia (GANAB, coinvolto nel 3% dei pedigree, e DNAJB11, coinvolto nell'1% dei pedigree) responsabili di forme atipiche di ADPKD (3).

Le policistine sono espresse principalmente nelle cellule epiteliali tubulari renali, dove svolgono attività strutturali e funzionali all'interno di una struttura denominata ciglio primario, e la loro alterazione determina l'attivazione di una serie di vie di segnale cellulare che comporta l'alterazione della permeabilità cellulare al Calcio, un'aumentata proliferazione cellulare, una perdita di polarità, un'alterazione dell'adesione cellula-cellula e cellula-matrice e una secrezione intracistica di fluido, che avviene in parte tramite il canale CFTR per il cloro (4).

Received: March 10, 2022

Accepted: March 10, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Piscopo
Policlinico di Bari
AOUC Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Piazza G. Cesare, 11
70124 Bari - Italy
giovanni.piscopo@policlinico.ba.it



Tra le vie cellulari alterate vi sono: Adenylyl Cyclase 6 (AC6), cyclic Adenosine Mono-Phosphate (cAMP), adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), mammalian Target Of Rapamycin Complex (mTORC) e mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MAPK/ERK9) (4).

La via del cAMP è tra le più importanti vie deregolate (in quanto iper-attivate) nell'ADPKD ed è coinvolta in processi cellulari cruciali che determinano la cistogenesi e la secrezione intracistica di fluido. Il Tolvaptan, un antagonista recettoriale dei recettori V2 della Vasopressina (V2R) determina l'inibizione dell'AC6 e la riduzione dei livelli di cAMP, riducendo l'accrescimento delle cisti e ritardando la perdita della funzione renale. Come già detto in precedenza, questo farmaco va utilizzato con accortezza e il suo impiego è limitato esclusivamente alle forme caratterizzate da una rapida progressione (5).

Analogamente, l'Octreotide stimola i recettori SST2 per la Somatostatina con conseguente inibizione dell'AC6 e riduzione dei livelli intracellulari di cAMP. Anche l'Octreotide può essere impiegata (solo in Italia) per ritardare l'insufficienza renale terminale, con non pochi effetti collaterali (6).

Molteplici studi sperimentali hanno sottolineato l'importanza dell'attivazione di mTORC1 nel determinismo della patologia e diversi studi preclinici hanno dimostrato l'efficacia terapeutica degli inibitori di mTORC (7); al contrario, invece, trial clinici randomizzati su questa categoria di farmaci ne hanno dimostrato l'inefficacia e l'inaccettabile profilo di rischio (8,9).

AMPK è un enzima inibitore di mTORC caratterizzato da una struttura eterotrimerica altamente conservata, a localizzazione ubiquitaria nei diversi tessuti, che funziona come sensore energetico delle cellule, regolando svariati processi cellulari (10). Il suo ruolo nefroprotettivo è stato dimostrato in numerosi modelli di malattia renale acuta e cronica (11) e la sua efficacia risiede nella capacità di attivare vie metaboliche che inducono l'autofagia e la beta ossidazione degli acidi grassi e altre che inibiscono lo stress ossidativo e la cascata infiammatoria (12,13). AMPK viene attivato in risposta a stress metabolici o ad altri stimoli cellulari e aiuta a mantenere il bilancio energetico cellulare, ripristinando i livelli di ATP (la "valuta" energetica delle cellule), attraverso la regolazione di enzimi metabolici, aumentando l'efficienza energetica della cellula e inibendo le vie anaboliche.

Attualmente, infatti, si ritiene che l'ADPKD sia una malattia caratterizzata da forti alterazioni metaboliche (14-16) a carico del metabolismo del glucosio (effetto Warburg, in cui la cellula utilizza prevalentemente la glicolisi anaerobia pur in presenza di ossigeno), degli acidi grassi e degli amminoacidi.

Inoltre, AMPK è in grado anche di regolare il funzionamento di un canale per il cloro (CFTR) presente sulle cisti e responsabile dell'accrescimento volumetrico delle cisti attraverso la secrezione intracistica di fluido (17).

La Metformina è un attivatore indiretto di AMPK, da tempo impiegata nel trattamento del diabete mellito di tipo 2,

con un ottimo profilo di sicurezza per il paziente. Essa agisce inibendo la catena respiratoria mitocondriale e l'attività dell'AC e quindi la produzione di cAMP (18, 19), simulando quanto accadrebbe in condizioni di restrizione calorica.

Metformina nell'ADPKD – Studi preclinici

Studi preclinici, condotti su modelli animali di ADPKD (sia *in vitro* che *in vivo*), hanno dimostrato l'efficacia della Metformina nel rallentare la progressione della malattia.

Tra i primi studi condotti ve ne è uno del 2011 (17) in cui sono stati utilizzati modelli animali di ADPKD (di topo e di cane) a progressione molto rapida, nei quali il trattamento con Metformina rallentava la formazione e lo sviluppo di cisti, attenuando la progressione del danno renale. Studi successivi condotti su altri modelli animali hanno confermato la sua efficacia non solo nella malattia renale (20-22), ma anche nella malattia epatica (23). Inoltre, la Metformina, in alcuni modelli sperimentali murini, riduce l'espressione di geni coinvolti nella flogosi e di numerosi marcatori di danno renale (24).

Al contrario, invece, uno studio del 2019 non ha rivelato alcun effetto della Metformina nella progressione del danno renale in un modello murino di ADPKD (25). Analogamente, un recente studio sperimentale cinese su un modello murino di ADPKD suggerirebbe che la Metformina potrebbe addirittura peggiorare il fenotipo cistico nelle fasi avanzate di malattia (26).

Queste discrepanze nei risultati derivano da differenze nelle dosi e nelle vie di somministrazione utilizzate (diversa biodisponibilità e diverse concentrazioni del farmaco a livello delle cellule tubulari renali) e da differenze nei modelli animali impiegati (diversa severità del fenotipo, differenze nel metabolismo dei farmaci) e devono essere tutte considerate con attenzione nella medicina traslazionale, al fine di poter sviluppare un protocollo terapeutico con Metformina nell'Uomo affetto da ADPKD.

Metformina nell'ADPKD – Studi clinici

Uno studio retrospettivo italiano (27) ha confrontato la velocità di peggioramento della funzione renale, nei tre anni precedenti all'arruolamento, in 7 pazienti diabetici affetti da ADPKD e in trattamento con Metformina per il diabete mellito (con un dosaggio di almeno 500 mg due volte al giorno), rispetto a 7 pazienti con caratteristiche analoghe non trattati. Nel primo anno di osservazione, la funzione renale è peggiorata in media del 2,5% nei pazienti trattati con Metformina e del 16% in quelli non trattati, mentre nei due anni successivi la funzione renale è rimasta stabile solo nei pazienti in trattamento con Metformina, raggiungendo una differenza, al termine dei tre anni di follow-up, del 50%.

Un trial clinico randomizzato controllato statunitense (28) ha arruolato 97 pazienti affetti da ADPKD, assegnandoli casualmente al trattamento con Metformina (1.000 mg due



volte al giorno) o con Placebo (rapporto 1:1 tra i due bracci di trattamento). Nei 24 mesi di trattamento, la Metformina ha mostrato un buon profilo di tollerabilità (con la stessa incidenza di eventi avversi dovuti a intolleranza al farmaco rispetto al Placebo) e ha mostrato (anche se in maniera non statisticamente significativa) una tendenza a ridurre la progressione della malattia (sia in termini di peggioramento della funzione renale che in termini di aumento volumetrico dei reni).

Un altro trial clinico statunitense (29) è giunto a risultati del tutto simili trattando per 12 mesi 22 pazienti con Metformina (dose prescritta 2.000 mg al giorno, mentre la dose mediana assunta era di 1.500 mg al giorno) e 23 pazienti con Placebo, evidenziando un buon profilo di rischio e tollerabilità, non diverso da quello del Placebo.

Sono tutti risultati molto incoraggianti, ma ancora siamo molto lontani dal poter affermare con certezza che la Metformina possa effettivamente migliorare l'andamento della malattia; per questo altri studi clinici randomizzati controllati sono in corso.

Tra questi, vi è uno studio tutto italiano di fase III, finanziato con fondi AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) destinati alla Ricerca Indipendente, che vede coinvolte 15 Nefrologie (Ospedale "San Raffaele" – Milano, Spedali Civili – Brescia, Ospedale "San Bortolo" – Vicenza, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata – Verona, Azienda Ospedaliera Policlinico – Modena, Policlinico "Sant'Orsola" – Bologna, Policlinico "Gemelli" – Roma, Ospedale "Pertini" – Roma, Ospedale "Belcolle" – Viterbo, Azienda Ospedaliera Universitaria "Vanvitelli" – Napoli, Casa Sollievo della Sofferenza – San Giovanni Rotondo, Ospedali Riuniti – Foggia, Policlinico "Rodolico" – Catania, Ospedale "Cannizzaro" – Catania), coordinate dalla nefrologia del Policlinico di Bari.

Lo studio (che ha già iniziato gli arruolamenti) prevede di arruolare 150 pazienti affetti da ADPKD (con mutazione troncante nel gene PKD1) e di assegnarli casualmente al trattamento con Metformina (1.500 mg al giorno) o con Tolvaptan. Nel corso dello studio verranno effettuate valutazioni della funzione renale e del volume dei reni, al fine di stabilire eventuali differenze (in termini di efficacia, di tollerabilità e di profilo di rischio) tra i due tipi di trattamento (NCT03764605 – Clinicaltrials.gov).

Infine, è in cantiere un altro trial clinico randomizzato internazionale (coordinato dall'Australia e che vedrà coinvolta anche l'Italia) di confronto tra Metformina+Tolvaptan e Tolvaptan+Placebo in cui, a differenza dei trial precedenti, verrà impiegata Metformina in formulazione a rilascio prolungato (NCT04939935 – Clinicaltrials.gov)

Conclusioni

La gestione ottimale dell'ADPKD non può limitarsi al solo trattamento delle complicanze della Malattia Renale Cronica (MRC) in quanto del tutto inefficace nel cambiare la storia naturale della malattia (30).

La disponibilità degli antagonisti della vasopressina rappresenta una svolta epocale nel trattamento dell'ADPKD, in quanto cinque anni di trattamento permetterebbero di allontanare di un anno il ricorso a terapie sostitutive della funzione renale, potendo arrivare a rallentare del 20% la velocità di progressione del danno renale. Tuttavia, la terapia non è scevra di effetti collaterali, che spesso inducono il paziente ad abbandonarla, e di potenziali eventi avversi. A tal riguardo, attualmente sono in corso due trial clinici randomizzati controllati di fase III (ClinicalTrials.gov NCT04152837, NCT04064346), in cui verrà confrontato, versus Placebo, il Lixivaptan, un antagonista recettoriale della vasopressina che prometterebbe una minore incidenza di eventi avversi epatici rispetto al Tolvaptan (31).

La Metformina si presenta come una molecola molto interessante per via della larga esperienza nell'uso di questo farmaco anche nei pazienti con MRC, con dell'ottimo profilo di rischio e di tollerabilità nonché per il sempre più ampio numero di evidenze di una sua possibile efficacia, prima ancora che insorgano le manifestazioni cliniche dell'ADPKD.

Certo, ancora non vi sono dati sufficienti che permettano di autorizzarne l'impiego clinico nel trattamento dell'ADPKD, tuttavia possiamo ragionevolmente ritenere che i trial clinici in corso, nonché quelli previsti in futuro, possano fornirci dati promettenti o comunque chiarificatori.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369(9569):1287-1301. [CrossRef PubMed](#)
2. Torra Balcells R, Ars Criach E. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia*. 2011;31(1):35-43. [CrossRef PubMed](#)
3. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int*. 2005;67(4):1234-1247. [CrossRef PubMed](#)
4. Gattone VH II, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med*. 2003;9(10):1323-1326. [CrossRef PubMed](#)
5. Perico N, Ruggenenti P, Perna A, et al; ALADIN 2 Study Group. Octreotide-LAR in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN 2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *PLoS Med*. 2019;16(4):e1002777. [CrossRef PubMed](#)
6. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(14):5466-5471. [CrossRef PubMed](#)
7. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(9):820-829. [CrossRef PubMed](#)



8. Walz G, Budde K, Manna M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(9):830-840. [CrossRef PubMed](#)
9. Steinberg GR, Carling D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(7):527-551. [CrossRef PubMed](#)
10. Rajani R, Pastor-Soler NM, Hallows KR. Role of AMP-activated protein kinase in kidney tubular transport, metabolism, and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(5):375-383. [CrossRef PubMed](#)
11. Declèves AE, Mathew AV, Cunard R, Sharma K. AMPK mediates the initiation of kidney disease induced by a high-fat diet. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1846-1855. [CrossRef PubMed](#)
12. Peairs A, Radjavi A, Davis S, et al. Activation of AMPK inhibits inflammation in MRL/lpr mouse mesangial cells. *Clin Exp Immunol*. 2009;156(3):542-551. [CrossRef PubMed](#)
13. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):50. [CrossRef PubMed](#)
14. Podrini C, Cassina L, Boletta A. Metabolic reprogramming and the role of mitochondria in polycystic kidney disease. *Cell Signal*. 2020;67:109495. [CrossRef PubMed](#)
15. Haumann S, Müller R-U, Liebau MC. Metabolic Changes in Polycystic Kidney Disease as a Potential Target for Systemic Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6093. [CrossRef PubMed](#)
16. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, et al. Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(6):2462-2467. [CrossRef PubMed](#)
17. Hawley SA, Ross FA, Chevtzoff C, et al. Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation. *Cell Metab*. 2010;11(6):554-565. [CrossRef PubMed](#)
18. Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature*. 2013;494(7436):256-260. [CrossRef PubMed](#)
19. Chang M-Y, Ma T-L, Hung C-C, et al. Metformin Inhibits Cyst Formation in a Zebrafish Model of Polycystin-2 Deficiency. *Sci Rep*. 2017;7(1):7161. [CrossRef PubMed](#)
20. Wang J, Chin D, Poon C, et al. Oral delivery of metformin by chitosan nanoparticles for polycystic kidney disease. *J Control Release*. 2021;329:1198-1209. [CrossRef PubMed](#)
21. Lian X, Wu X, Li Z, et al. The combination of metformin and 2-deoxyglucose significantly inhibits cyst formation in miniature pigs with polycystic kidney disease. *Br J Pharmacol*. 2019;176(5):711-724. [CrossRef PubMed](#)
22. Sato Y, Qiu J, Hirose T, et al. Metformin slows liver cyst formation and fibrosis in experimental model of polycystic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(4):G464-G473. [CrossRef PubMed](#)
23. Metformin improves relevant disease parameters in an autosomal dominant. Núria M. Pastor-Soler, Hui Li, Jessica Pham, Daniel Rivera, Pei-Yin Ho, Valeria Mancino, Biagio Saitta, and Kenneth R. Hallows. s.l. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2022;322:F27-F41. [CrossRef PubMed](#)
24. Leonhard WN, Song X, Kanhai AA, et al. Salsalate, but not metformin or canagliflozin, slows kidney cyst growth in an adult-onset mouse model of polycystic kidney disease. *EBioMedicine*. 2019;47:436-445. [CrossRef PubMed](#)
25. Chang MY, Tsai TI, Chou LF, et al. Metformin induces lactate accumulation and accelerates renal cyst progression in Pkd1-deficient mice. *Hum Mol Genet*. 2021. [CrossRef PubMed](#)
26. Pisani A, Riccio E, Bruzzese D, Sabbatini M. Metformin in autosomal dominant polycystic kidney disease: experimental hypothesis or clinical fact? *BMC Nephrol*. 2018;19(1):282. [CrossRef PubMed](#)
27. Perrone RD, Abebe KZ, Watnick TJ, et al. Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD). *Kidney Int*. 2021;100(3):684-696. [CrossRef PubMed](#)
28. Brosnahan GM, Wang W, Gitomer B, Struempel T, George D, You Z, Nowak KL, Klawitter J, Chonchol MB. Metformin Therapy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Feasibility Study. *Am J Kidney Dis*. 2021 Aug 12:S0272-6386(21)00790-3. [CrossRef PubMed](#)
29. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al; ERA-EDTA Registry; EuroCYST Consortium; WGKID; EuroCYST Consortium; WGKID. Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86(6):1244-1252. [CrossRef PubMed](#)
30. Woodhead JL, Pellegrini L, Shoda LKM, Howell BA. Comparison of the Hepatotoxic Potential of Two Treatments for Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease Using Quantitative Systems Toxicology Modeling. *Pharm Res*. 2020;37(2):24. [CrossRef PubMed](#)
31. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(8):1356-1363. [CrossRef PubMed](#)