

SGLT2-inibitori nella malattia policistica renale (PKD): stato dell'arte e prospettive future

Marco Lombardi^{1,2,3} , Andrea Batazzi³ , Bernardo Martini⁴ , Alma Mehmetaj⁴, Stefano Michelassi⁴

¹Ambulatorio Nefrolitiasi, Ospedale Santa Maria Annunziata, ASL Toscana Centro, Firenze - Italy

²Ambulatorio per lo studio e la cura della Calcolosi Renale, Synlab, Firenze - Italy

³SOS Nefrologia e Dialisi, Ospedale Borgo San Lorenzo, ASL Toscana Centro, Firenze - Italy

⁴SOC Nefrologia e Dialisi Firenze-2, Ospedale Santa Maria Annunziata, ASL Toscana Centro, Firenze - Italy

SGLT2 inhibitors in polycystic kidney disease (PKD): current evidence and future perspectives

Introduction: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most frequent hereditary nephropathy and an important cause of chronic kidney failure worldwide. Beyond tolvaptan, the only disease-modifying drug currently available, new therapies are urgently needed. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) have demonstrated consistent renoprotective effects across diverse chronic kidney disease (CKD) populations, but ADPKD patients were excluded from pivotal trials.

Methods: We reviewed the rationale, preclinical data, early clinical evidence, and ongoing randomized trials of SGLT2i in ADPKD. Particular attention was given to their potential synergy with tolvaptan and their unique protective role against nephrolithiasis, a common complication in ADPKD. Other metabolic interventions (metformin, 2-deoxy-D-glucose, mTOR inhibitors) were also examined to underline the relevance of glucose metabolism as a therapeutic target.

Results and conclusion: SGLT2i combine robust renoprotective mechanisms, a favorable safety profile, and the potential to reduce nephrolithiasis. For the first time, dedicated randomized trials (EMPA-PKD, DAPA-PKD, STOP-PKD) are ongoing, and their findings may define a new era of combination therapy in ADPKD.

Keywords: ADPKD, Nephrolithiasis, Polycystic kidney disease, Renal protection, SGLT2 inhibitors, Tolvaptan

Introduzione

La malattia policistica renale autosomica dominante (ADPKD) è la più comune nefropatia ereditaria ed è una causa importante di insufficienza renale terminale (1). Il tolvaptan rappresenta a oggi l'unico farmaco "disease-modifying" approvato, ma resta evidente la necessità di ulteriori strategie terapeutiche (2).

Negli ultimi anni gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) hanno rivoluzionato la terapia della CKD nei pazienti diabetici e non diabetici, dimostrando benefici renali e cardiovascolari indipendenti dal controllo glicemico (3-5). Questo ha motivato l'interesse per un loro possibile impiego anche nei pazienti con ADPKD, esclusi dai principali trial registrativi.

Il razionale d'uso degli SGLT2i nell'ADPKD è duplice: da un lato, i loro effetti emodinamici e tubulo-interstiziali (riduzione

dell'iperfiltrazione, protezione tubulare, attenuazione di stress ossidativo e infiammazione) (6,7) e, dall'altro, il miglioramento del profilo metabolico urinario con incremento della citraturia e modulazione del pH, che riducono il rischio litiasico (8-10). Tale aspetto è particolarmente rilevante considerata l'elevata frequenza di calcolosi nell'ADPKD; in una nostra recente review pubblicata sul *Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi* abbiamo analizzato come gli SGLT2i possano favorire un profilo litiasico più favorevole (11).

In sintesi, l'ADPKD è entrata nell'agenda terapeutica degli SGLT2i: i benefici consolidati nella CKD e le potenzialità specifiche nella PKD, dalla protezione tubulare alla prevenzione della litiasi, ne giustificano l'interesse; i trial in corso chiariranno se gli SGLT2i potranno affiancare il tolvaptan nel modificare la storia naturale della malattia.

Razionale fisiopatologico

Effetti emodinamici e tubulo-interstiziali

Bloccando il SGLT2 nel tubulo prossimale, questi farmaci ripristinano il feedback tubulo-glomerulare, riducendo iperfiltrazione e ipertensione intraglomerulare (3,6). In parallelo attenuano stress ossidativo e infiammazione, proteggendo il compartimento tubulo-interstiziale (7).

Received: October 29, 2025

Accepted: November 3, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Marco Lombardi
email: lombardim969@gmail.com



Citraturia, pH urinario e prevenzione della calcolosi

Gli SGLT2i aumentano il citrato urinario e modulano il pH, riducendo la soprassaturazione per sali di calcio e acido urico (8-10). Ciò è rilevante nei pazienti con ADPKD, che sviluppano calcoli di calcio e di acido urico (11). Il riaggiustamento del pH e l'aumento della citraturia coprono entrambi i fronti litiasici, effetto non ottenibile con la sola alcalinizzazione farmacologica (9,10).

Metabolismo energetico e “chetosi lieve”

Gli SGLT2i inducono uno shift metabolico con una lieve chetosi e un maggiore utilizzo di substrati alternativi al glucosio, simile a una “restrizione calorica farmacologica”, con potenziali effetti benefici sull'ambiente tubulare (12).

Modulazione di vasopressina e copeptina

L'ADPKD è caratterizzata da un'iperattivazione vasopressinergica, che stimola la produzione di cAMP e la crescita cistica. I livelli sierici di copeptina, surrogato stabile della vasopressina, sono correlati con la progressione della CKD nell'ADPKD (13). È stato ipotizzato che gli SGLT2i, tramite la diuresi osmotica e segnali metabolici, possano interagire indirettamente con l'asse vasopressina-copeptina, aprendo la strada a una possibile sinergia con il tolvaptan (14).

Evidenze precliniche

In modelli animali e in studi in vitro, i dati sugli SGLT2i nell'ADPKD sono contrastanti. In un modello murino a insorgenza adulta, canagliflozin non ha rallentato la crescita cistica né ha migliorato la funzione renale, mentre il salsalato ha mostrato effetti favorevoli come attivatore dell'AMP-activated protein kinase (AMPK) (15). L'attivazione dell'AMPK è uno dei meccanismi chiave attraverso cui gli SGLT2i esercitano un'azione anti-infiammatoria e citoprotettiva. La florizina, inibitore non selettivo SGLT1/2, aveva dato risultati positivi sul volume cistico, suggerendo possibili differenze legate alla specificità del target (15).

Linee cellulari epiteliali cistiche indicano che gli SGLT2i possono modulare stress ossidativo e metabolismo energetico, ma prove conclusive di un impatto diretto sulla proliferazione e sulla secrezione cistica sono ancora assenti (15). Dal momento che modelli cellulari e murini non replicano la complessità della malattia umana, inclusa la predisposizione alla litiasi, i dati negativi preclinici non escludono un beneficio clinico e vanno interpretati con cautela (15).

Evidenze cliniche e strategie metaboliche

Gli inibitori di mTOR (sirolimus, everolimus) hanno ridotto la crescita del volume renale totale (TKV) senza però rallentare la perdita di eGFR e con effetti collaterali rilevanti (16). mTOR è attivato dal glucosio e regola la crescita e il metabolismo cellulare in equilibrio con AMPK, che agisce in senso opposto e complementare.

La metformina, attivatore di AMPK, ha ridotto la proliferazione cistica in modelli animali; è in corso il trial TAME-PKD

per verificarne l'efficacia nell'uomo (17). In studi preclinici, il 2-deossi-D-glucosio (2DG), analogo non metabolizzabile del glucosio, blocca la glicolisi e riduce la proliferazione cistica (12).

Gli SGLT2i rappresentano oggi una strategia promettente: a differenza di altri approcci, hanno già dimostrato efficacia e sicurezza in grandi trial CKD (3-5). Le prime esperienze cliniche nell'ADPKD includono circa 30 pazienti (case report e piccole serie retrospettive), con risultati favorevoli sull'eGFR slope ma eterogenei sul TKV (18-20).

Una coorte osservazionale della Veterans Health Administration ha evidenziato il classico “early dip” dell'eGFR, seguito da un rallentamento del declino rispetto ai DPP-4 inibitori (21).

Trial clinici in corso

Negli ultimi anni sono stati avviati o pianificati i primi studi clinici dedicati a valutare l'efficacia e la sicurezza degli SGLT2-inibitori nei pazienti con ADPKD, una popolazione tradizionalmente esclusa dai trial cardiorenali registrativi (22).

Studi attualmente registrati o in corso

NCT05510115 (USA, 12 mesi) - Feasibility of Study of Empagliflozin in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: studio prospettico di fase 2 in 50 pazienti non diabetici. Endpoint primario: sicurezza; endpoint secondari: variazione di TKV, di eGFR e di copeptina e rigidità arteriosa (23);

NCT06391450 - EMPA-PKD (Germania, 18 mesi, n = 44): studio multicentrico randomizzato, controllato con placebo; include pazienti già in terapia con tolvaptan. Endpoint primario: variazione del TKV valutata con risonanza magnetica; endpoint secondari: eGFR, copeptina, albuminuria e pressione arteriosa (24);

studio giapponese multicentrico (in preparazione): trial crossover open-label sul dapagliflozin in pazienti con ADPKD già in terapia con tolvaptan; citato come progetto in fase di pianificazione da Müller RU et al. Nephrol Dial Transplant 2025 (21);

NCT06435858 (Svizzera, 2 settimane): studio fisiologico di breve durata per analizzare gli effetti dell'empagliflozin sull'equilibrio eletrolitico e sulla diuresi nei pazienti con ADPKD (25).

Studi in fase di avvio o di pianificazione

DAPA-PKD (Francia, fase 3, 24 mesi, ≈ 400 pazienti): trial multicentrico promosso da centri di Rouen e Brest, citato in (21) da Müller et al. (NDT 2025). Endpoint previsti: variazione del TKV (primario), eGFR slope, eventi cardiovascolari, calcolosi urinaria e qualità di vita. Registrazione pubblica in corso nei registri europei (EudraCT/ClinicalTrials.gov non ancora disponibile);

STOP-PKD (Germania, Olanda, Spagna, Austria, fase 3, ≈ 420 pazienti): progetto di rete accademica europea (DFG/CRC 1678) che valuterà la variazione dell'eGFR slope come endpoint principale. Menzionato in (21) come “in preparazione” nella review di Müller RU et al., NDT 2025.



L'avvio di questi studi rappresenta un passaggio storico: per la prima volta l'effetto degli SGLT2-inibitori nell'ADPKD viene analizzato sistematicamente.

I due studi di fase 3 (DAPA-PKD e STOP-PKD) sono stati progettati in modo armonizzato per consentire una futura analisi combinata ("programma FLOZIN-PKD"), che dovrebbe garantire maggiore potenza statistica e includere anche valutazioni di sicurezza e tollerabilità a lungo termine (21).

Interazione con tolvaptan

Il tolvaptan rimane l'unico farmaco "disease-modifying" approvato per l'ADPKD, capace di ridurre la crescita cistica modulando il pathway vasopressinico e i livelli di cAMP (2).

Gli SGLT2i offrono effetti complementari:

- riducono l'iperfiltrazione glomerulare, proteggono i tubuli, aumentano la citraturia e modulano il pH urinario. L'associazione può quindi fornire una protezione multilivello;
- cisti: il tolvaptan riduce la secrezione intracistica;
- funzione renale: gli SGLT2i attenuano stress ossidativo, fibrosi e iperfiltrazione;
- litiasi: gli SGLT2i riducono la supersaturazione per calcio e acido urico (8-11).

L'EMPA-PKD tedesco include pazienti già in trattamento con tolvaptan (24); in Giappone, il trial crossover sul dapagliflozin è in fase di progettazione per valutare l'associazione (25).

Sicurezza, raccomandazioni attuali e prospettive

Nonostante le solide evidenze di sicurezza degli SGLT2i in CKD e scompenso cardiaco (3-5), nei pazienti con ADPKD occorrono considerazioni specifiche.

Poliuria e ipovolemia: la poliuria è rara nell'ADPKD ma comune con tolvaptan e può essere accentuata dall'effetto osmotico degli SGLT2i; è necessario un counselling sull'apporto idrico e sul monitoraggio clinico e laboratoristico (volemia, creatinina, elettroliti, uricemia, osmolalità urinaria).

Infezioni genitali: aumento lieve e gestibile.

Complicanze cistiche: non risultano aumentate con gli SGLT2i, ma i dati specifici nell'ADPKD sono ancora limitati (21-24).

Le KDIGO 2025 sottolineano che, in attesa dei risultati dei trial, gli SGLT2i non sono raccomandati come terapia specifica per l'ADPKD se non per indicazioni standard (diabete, proteinuria, scompenso) (26,27).

Chetoacidosi euglicemica: rara ma possibile, specialmente in soggetti magri o con un basso apporto calorico; può essere prevenuta con un counselling nutrizionale (28).

Analogamente, le schede tecniche EMA e FDA riportano che i farmaci non sono indicati nei pazienti con PKD, e in Italia l'AIFA non ne prevede la rimborsabilità in questa popolazione (29-31).

Conclusioni

L'ADPKD rimane una delle principali sfide della nefrologia (Tabella 1). Dopo il tolvaptan, l'attenzione si è spostata sul metabolismo come target terapeutico: mTOR, metformina e 2DG hanno indicato la centralità dell'asse glucosio-energia, ma con risultati clinici ancora parziali (17-19).

Gli SGLT2i rappresentano una nuova frontiera, già efficaci in milioni di pazienti con CKD e scompenso (3-5), con un profilo di sicurezza favorevole.

Nell'ADPKD offrono, oltre alla protezione renale, un peculiare vantaggio nella riduzione del rischio litiasico (8-11).

Sono in corso i trial EMPA-PKD, DAPA-PKD e STOP-PKD, armonizzati per una futura analisi combinata ("FLOZIN-PKD"), che potranno fornire risposte definitive (21-25).

Sintesi finale: gli SGLT2i sono una promessa concreta. Hanno già cambiato la storia della CKD e potrebbero inaugurare una nuova era nella gestione dell'ADPKD, aprendo la prospettiva di una terapia combinata con tolvaptan e altri interventi metabolici, capace di incidere sulla progressione della malattia e sulle complicanze urologiche, con un impatto reale sulla qualità di vita dei pazienti.

TABELLA 1 - Cosa sappiamo e cosa non sappiamo oggi

Cosa sappiamo già	Cosa non sappiamo ancora
Gli SGLT2i sono sicuri ed efficaci nella CKD e nello scompenso cardiaco, indipendentemente dal diabete (3-5).	Se gli SGLT2i riusciranno a modificare realmente la progressione della PKD, rallentando la crescita del TKV (21-25).
Hanno meccanismi d'azione coerenti con le esigenze della PKD: riduzione dell'iperfiltrazione, protezione tubulo-interstiziale, modulazione metabolica (6,7,16).	Se i benefici osservati sull'eGFR negli studi osservazionali si confermeranno a lungo termine (21-24).
Offrono un vantaggio unico nella prevenzione della nefrolitiasi (\uparrow citrato, \uparrow pH urinario) (8-11).	Come gestire al meglio la combinazione con tolvaptan in termini di idratazione e poliuria (24,25).
Le prime esperienze cliniche (~30 pazienti) mostrano un beneficio sull'eGFR slope, con un profilo di sicurezza simile a quello di altre popolazioni CKD (18-20).	Quale profilo di pazienti (età, stadio, genotipo PKD1/ PKD2) possa trarre il massimo beneficio (27,29-31).
Sono attivi i primi trial randomizzati specifici (EMPA-PKD, DAPA-PKD, STOP-PKD) (21-25).	L'impatto sugli outcome "hard": tempo alla dialisi/trapianto, eventi cardiovascolari, qualità di vita (26,27,29-31).

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. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al; TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2407-2418. [CrossRef](#) [PubMed](#)
3. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. [CrossRef](#) [PubMed](#)
4. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127. [CrossRef](#) [PubMed](#)
5. Upadhyay A. SGLT2 Inhibitors and Kidney Protection: Mechanisms Beyond Tubuloglomerular Feedback. *Kidney360.* 2024;5(5):771-782. [CrossRef](#) [PubMed](#)
6. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia.* 2017;60(2):215-225. [CrossRef](#) [PubMed](#)
7. Packer M. SGLT2 Inhibitors Produce Cardiorenal Benefits by Promoting Adaptive Cellular Reprogramming to Induce a State of Fasting Mimicry: A Paradigm Shift in Understanding Their Mechanism of Action. *Diabetes Care.* 2020;43(3):508-511. [CrossRef](#) [PubMed](#)
8. Harmacek D, Pruijm M, Burnier M, et al. Empagliflozin Changes Urine Supersaturation by Decreasing pH and Increasing Citrate. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(6):1073-1075. [CrossRef](#) [PubMed](#)
9. Anderegg MA, Schietzel S, Bargagli M, et al. Empagliflozin in nondiabetic individuals with calcium and uric acid kidney stones: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2025;31(1):286-293. [CrossRef](#) [PubMed](#)
10. Schietzel S, Bally L, Cereghetti GM, et al. Impact of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on urinary supersaturations in kidney stone formers (SWEETSTONE trial): protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *BMJ Open* 2022;12:e059073. [CrossRef](#)
11. Lombardi M, Gallo P, Laudicina S, et al. SGLT2 inhibitors in the prevention of nephrolithiasis: a comprehensive review. *G Clin Nefrol Dial.* 2025;37(1):48-52. [CrossRef](#)
12. Rowe I, Chiaravall M, Mannella V, et al. Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. *Nat Med.* 2013;19(4):488-493. [CrossRef](#) [PubMed](#)
13. Boertien WE, Meijer E, Zittema D, et al. Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(11):4131-4137. [CrossRef](#) [PubMed](#)
14. Uchiyama K, Kamano D, Nagasaka T, et al. Open-Label, Randomized, Controlled, Crossover Trial on the Effect of Dapagliflozin in Patients With ADPKD Receiving Tolvaptan. *Kidney Int Rep.* 2025;10(4):1063-1075. [CrossRef](#) [PubMed](#)
15. 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](#)
16. 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](#)
17. 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](#)
18. Morioka F, Nakatani S, Uedono H, Tsuda A, Mori K, Emoto M. Short-Term Dapagliflozin Administration in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease-A Retrospective Single-Arm Case Series Study. *J Clin Med.* 2023;12(19):6341. [CrossRef](#) [PubMed](#)
19. Minatoguchi S, Hayashi H, Umeda R, Koide S, Hasegawa M, Tsuboi N. Additional renoprotective effect of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in a patient with ADPKD receiving tolvaptan treatment. *CEN Case Rep.* 2024;13(5):419-424. [CrossRef](#) [PubMed](#)
20. Yoshimoto M, Sekine A, Suwabe T, et al. Dapagliflozin treatment in patients with chronic kidney disease associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2024;17(8):sfae186. [CrossRef](#) [PubMed](#)
21. Müller RU, Guerrot D, Chonchol M, et al. SGLT2 inhibition for patients with ADPKD - closing the evidence gap. *Nephrol Dial Transplant.* 2025;gfaf061 [CrossRef](#) [PubMed](#)
22. Bahlmann-Kroll E, Häckl S, Kramer S, et al. Empagliflozin in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (EMPA-PKD): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2024;14(12):e088317. [CrossRef](#) [PubMed](#)
23. ClinicalTrials.gov. Feasibility of Study of Empagliflozin in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (NCT05510115). Bethesda (MD): National Library of Medicine. [Online](#) (Accessed October 2025)
24. ClinicalTrials.gov. Empagliflozin in ADPKD (EMPA-PKD, Germany) – NCT06391450. Bethesda (MD): National Library of Medicine. [Online](#) (Accessed October 2025)
25. ClinicalTrials.gov. Short-term effects of an SGLT2 inhibitor on divalent ions in ADPKD (NCT06435858). Bethesda (MD): National Library of Medicine. [Online](#) (Accessed October 2025)
26. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. [CrossRef](#) [PubMed](#)
27. Torres VE, Ahn C, Barten TRM, et al. KDIGO 2025 clinical practice guideline for the evaluation, management, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary. *Kidney Int.* 2025;107(2):234-254 [PubMed](#)
28. KDIGO ADPKD Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of ADPKD. *Kidney Int Suppl.* 2025;107(2S):S1-S239. [Online](#) (Accessed October 2025)
29. FDA. Dapagliflozin (Farxiga) US Prescribing Information (2023 update). [Online](#) (Accessed October 2025)
30. AIFA. Nota 100 – Inibitori SGLT2: criteri di rimborsabilità e prescrizione (aggiornamento 2024). [Online](#) (Accessed October 2025)
31. EMA. SGLT2 inhibitors – referral human (EMA/142655/2016). [Online](#) (Accessed October 2025)

