

Metformina e nefroprotezione nel Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD). Evidenze precliniche e risultati preliminari del trial METROPOLIS

Giovanni Piscopo

UOC Nefrologia Universitaria-AOUC Policlinico di Bari, Bari - Italy

Il Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD) rappresenta la più comune nefropatia ereditaria, caratterizzata dalla progressiva formazione di cisti che sovvertono l'architettura renale portando all'insufficienza d'organo. Attualmente, le opzioni terapeutiche sono limitate e il Tolvaptan, anche se efficace, presenta sfide legate alla tollerabilità e agli effetti collaterali epatici. In questo scenario, la Metformina è emersa come un candidato promettente per la nefroprotezione grazie alla sua capacità di attivare l'AMPK (AMP-activated protein kinase), un regolatore metabolico chiave che risulta inibito nelle cellule cistiche.

Le evidenze pre-cliniche supportano solidamente il razionale d'uso della Metformina nell'ADPKD. Studi in vitro e su modelli murini hanno dimostrato che la molecola riduce la proliferazione cellulare, la secrezione di fluidi e l'indice cistico attraverso molteplici meccanismi: inibizione della via mTOR, riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione e modulazione del metabolismo del glucosio (effetto Warburg), pur con risultati a volte contrastanti. Inoltre, strategie combinatorie, come l'associazione con il 2-deossiglucosio (2-DG), hanno mostrato un effetto sinergico nell'inibire la crescita delle cisti in modelli animali. Tuttavia, la traslazione clinica ha incontrato ostacoli, con trial precedenti (p. es., TAME-PKD) che hanno evidenziato criticità legate alla tollerabilità gastrointestinale alle dosi piene.

In questo contesto si inserisce lo studio randomizzato METROPOLIS, finanziato da AIFA, disegnato per confrontare direttamente l'efficacia e la sicurezza della Metformina (1.500 mg/die) rispetto al Tolvaptan (controllo attivo) in pazienti con ADPKD, in un periodo di 24 mesi. Lo studio ha reclutato 157 pazienti con mutazione troncante di PKD1, considerati a rischio di rapida progressione; di questi, tuttavia, solo 51 hanno completato i 24 mesi di trattamento e 110 hanno completato 12 mesi di terapia.

I risultati preliminari qui presentati si concentrano sull'analisi della sicurezza e della tollerabilità. Le caratteristiche

demografiche e cliniche al basale (età, altezza, peso, eGFR e volume renale totale, TKV) sono risultate ben bilanciate tra i due bracci di trattamento (Braccio A: Tolvaptan; Braccio B: Metformina). L'analisi degli eventi avversi non ha mostrato differenze statisticamente significative nell'incidenza complessiva di eventi tra i due gruppi (Fig. 1), sebbene la natura degli eventi differisca (prevalenza di disturbi gastrointestinali come la diarrea nel braccio Metformina, anche se gestibili) (Fig. 2). Il tasso di ritiro dal consenso è risultato superiore nel braccio Tolvaptan che in quello Metformina (10 vs 2 casi). Inoltre, in termini di efficacia nel ridurre il declino del GFR (Fig. 3) e l'aumento del TKV (Fig. 4), i due farmaci risultano, al momento, non-differenti.

In conclusione, sebbene i dati definitivi sull'efficacia non siano conclusivi e siano in fase di consolidamento, la Metformina dimostra un profilo di sicurezza accettabile in una popolazione selezionata di pazienti ADPKD. Se l'efficacia nefroprotettiva venisse confermata, la Metformina potrebbe rappresentare un'alternativa terapeutica sostenibile, economica e meno invalidante per la gestione a lungo termine del rene policistico.

Disclosures

Conflitto di interessi: L'Autore dichiara di non avere conflitti di interessi.

Finanziamenti: L'Autore dichiara che questo lavoro non ha ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro.

Bibliografia

1. 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](#)
2. Pastor-Soler NM, Li H, Pham J, et al. Metformin improves relevant disease parameters in an autosomal dominant polycystic kidney disease mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2022;322(1):F27-F41. [CrossRef PubMed](#)
3. 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](#)
4. 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](#)

Keywords: ADPKD, AMPK, Metformina, Nefroprotezione, Rene policistico, Tolvaptan

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Piscopo
email: giopiscopo@gmail.com



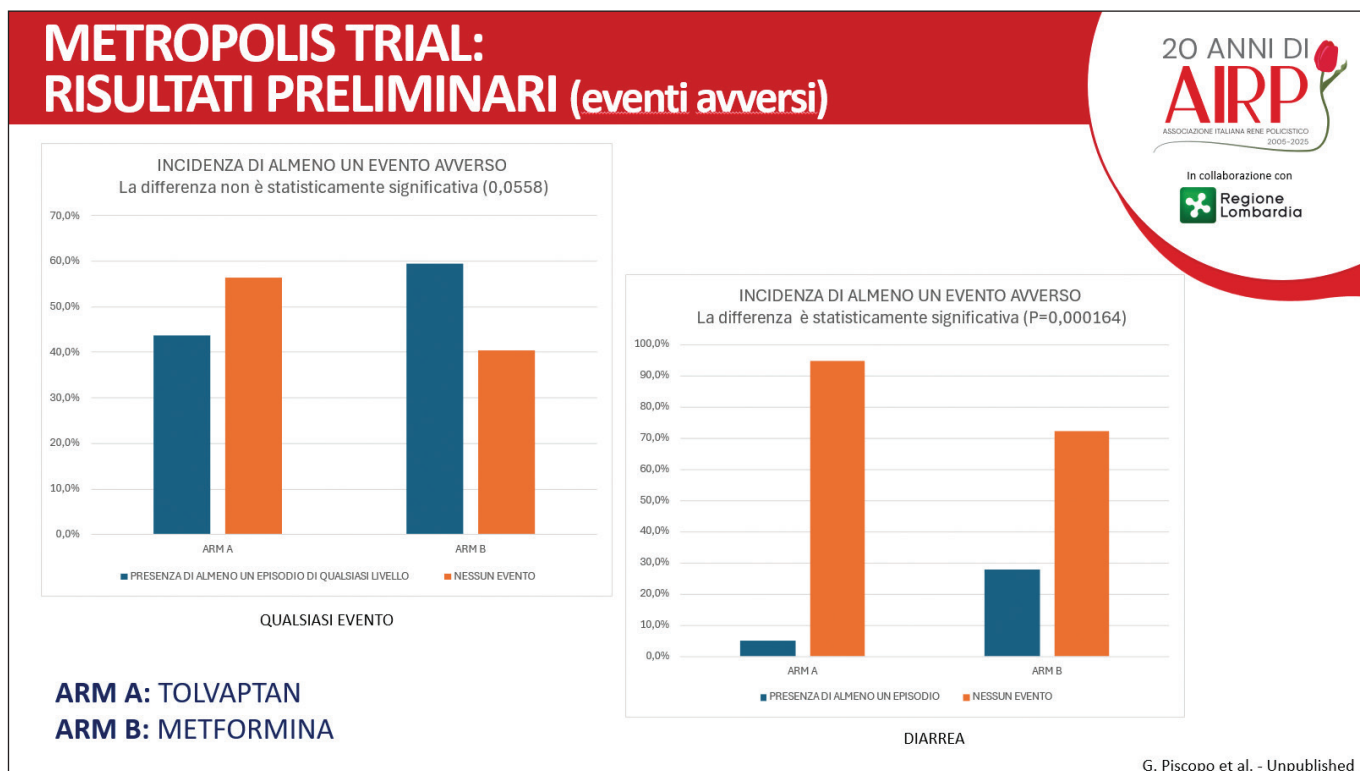


FIGURA 1 - Incidenza di almeno un evento avverso e incidenza di diarrea.

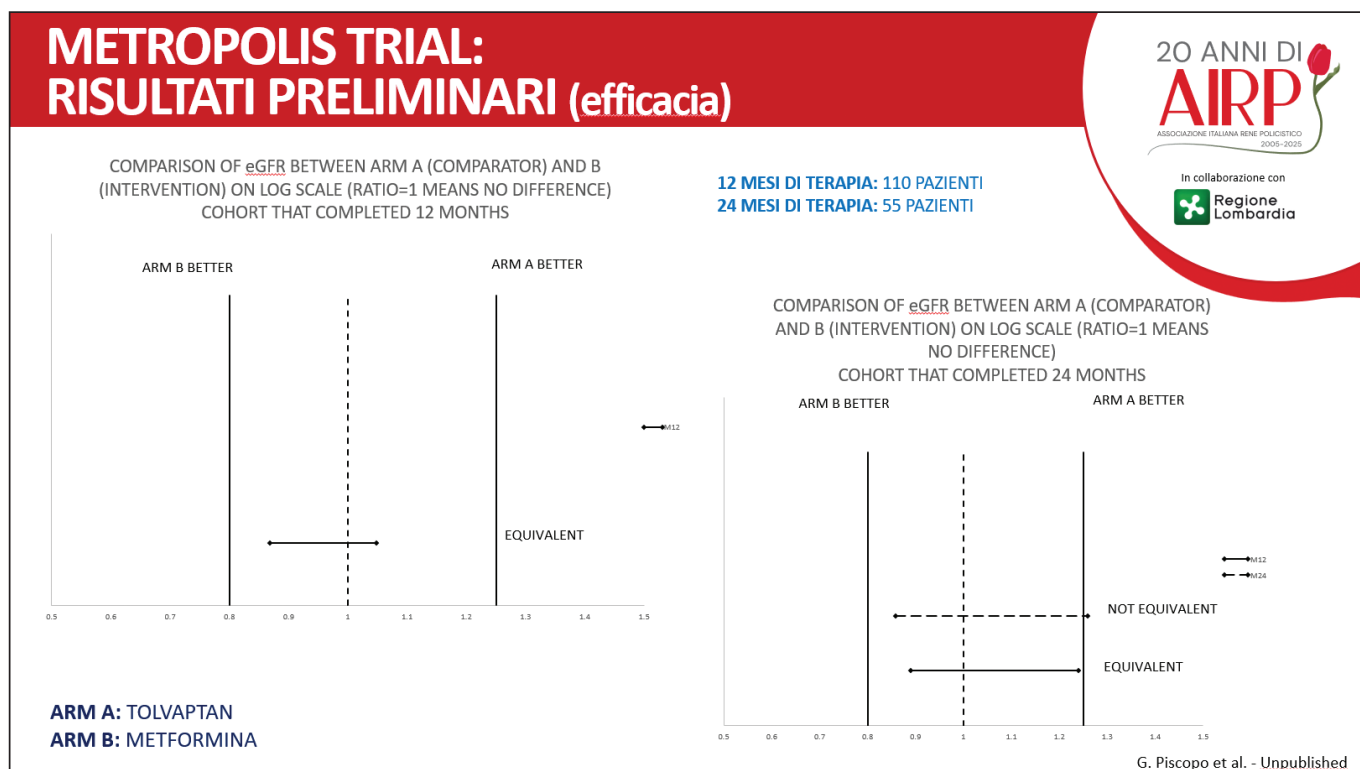


FIGURA 2 - Confronto eGFR su scala logaritmica a 12 mesi e a 24 mesi.