

Metformin u autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin – experimentální hypotéza, nebo klinický fakt?

Pisani A, Riccio E, Bruzzese D, Sabbatini M. Metformin in autosomal dominant polycystic kidney disease: experimental hypothesis or clinical fact?

BMC Nephrol 2018;19:282.

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) představuje nejčastější dědičné onemocnění ledvin. Je čtvrtou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. V posledních letech proběhla řada klinických studií s tolvaptanem, somatostatinem a s různými imunosupresivními léky. K léčbě ADPKD byl zatím schválen pouze tolvaptan, jehož podávání po dobu jednoho roku stojí několik stovek tisíc korun. Léčba nesrovnatelně levnějším metforminem by byla jistě pro pacienty s ADPKD dostupnější.

Jedná se o malé retrospektivní tříleté srovnání pacientů trpících ADPKD a diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu) léčených metforminem. Z celkem 300 pacientů s ADPKD byly vybrány dvě skupiny. První skupina byla tvořena sedmi pacienty trpícími ADPKD ve věku 18–65 let s progresivní polycystózou, s ledvinami nad 16,5 cm v podélném rozměru na ultrazvuku, se selháním ledvin v rodinné anamnéze před 65. rokem života, ve stadiu 3 chronického onemocnění ledvin (CKD 3). Tito pacienti byli z důvodu DM 2. typu léčeni po celou dobu 500–1 000 mg metforminu (500 mg 2× denně). V druhé kontrolní skupině bylo sedm pacientů s ADPKD odpovídajícího věku a funkce (ve stadiu CKD 2 a CKD 3a). Data jako ionty, urea, kreatinin, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) hodnocená po-

dle vzorce CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), proteinurie, glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) byla sbírána v ročních intervalech.

V prvním roce podávání došlo k poklesu hodnoty eGFR ve skupině s metforminem o 2,5 %, zatímco v kontrolní skupině o 16 %. Poté zůstala další dva roky v první skupině eGFR relativně stabilní (pokles –0,9; 95% interval spolehlivosti [CI] –2,7 až 0,9 ml/min/1,73 m² za rok) oproti druhé skupině (–5,0; 95% CI –6,8 až –3,2 ml/min/1,73 m² za rok, $p = 0,002$). Krevní tlak byl v obou skupinách dobře kompenzovaný při léčbě inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a/nebo při léčbě sartany. Hodnota HbA_{1c} dosahovala v průměru 6,2 ± 0,2 %, u pacientů s DM byl normální nálezn na očním pozadí, u čtyř pacientů nebyla přítomna ani mikroalbuminurie, jeden pacient trpěl nefrotickou proteinurií.

Pokles eGFR byl ve skupině diabetiků léčených metforminem významně pomalejší, celé tři roky byla eGFR stabilní. Přestože se jednalo o rizikovější pacienty, byl pokles eGFR během tří let významně pomalejší. Podávání metforminu bylo ještě ve stadiu CKD 3 bezpečné. U jednoho pacienta byla dvakrát přítomna symptomatická hypoglykemie.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Tato malá retrospektivní studie má jistě řadu limitů, na druhé straně je to první studie s metforminem u pacientů s ADPKD se střední renální insuficiencí (CKD 3). Byl hodnocen malý počet pacientů, progresse byla stanovena na podkladě věku renálního selhání v rodině do 60 let a s podélným rozměrem ledviny 16,5 cm u pacientů starších 45 let. Nebyl měřen objem

polycystických ledvin magnetickou rezonancí (MR), nebyly známy mutace v genech PKD1/PKD2.

Metformin vedl k významnému zpomalení poklesu eGFR u pacientů s ADPKD, i když se jednalo o velmi nízký počet (sedm nemocných). Přestože šlo o pacienty trpící ADPKD a současně DM 2. typu a obezitou (BMI byl o 22 % vyšší než

v kontrolní ADPKD skupině), klesala hodnota eGFR významně pomaleji než u pacientů s ADPKD bez DM. Velmi důležité je i zjištění, že se u pacientů trpících ADPKD ve stadiu CKD 3 léčených metforminem nevyskytly žádné významné nežádoucí účinky. Roční pokles eGFR byl výrazně pomalejší než ve studii TEMPO s tolvaptanem ($-1,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ versus $-2,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Metformin aktivuje fosforylací AMP-aktivovanou protein-kinázu (AMPK), která pak inhibuje transmembránový chloridový kanál (CFTR). Inhibice tohoto kanálu suprimuje sekreci tekutiny a elektrolytů do cyst.^{1,2} AMPK navíc fosforyluje tuberin, a tím inhibuje aktivační cestu mTOR (mammalian target of rapamycin) v buňce. Abnormální aktivace cesty mTOR vede k proliferaci buněk v cystách a ke zvýšené apoptóze normálních tubulárních buněk. Předpokládá se tedy, že by metformin inhibicí CFTR a cesty mTOR mohl na dvou úrovních příznivě ovlivnit cystogenezi a zpomalit nárůst objemu cyst. Zvětšující se cysty utlačují funkční glomeruly, vedou k sekundární glomeruloskleróze, tubulointersticiální fibróze a k poklesu renálních funkcí.

S metforminem u ADPKD proběhly pokusy na myších modelech a buněčných kulturách. Na buněčných modelech

bylo zjištěno, že metformin inhibuje aktivaci mTOR především u buněk s mutovanými polycystinem-1 a jen minimálně s mutovaným polycystinem-2. Metformin dále potencuje účinek rapamycinu na inhibici mTOR.³ Rapamycin byl také u pacientů s ADPKD opakovaně zkoušen. Léčba nižšími dávkami potencionovaná metforminem by mohla mít méně nežádoucích účinků. Asijská studie však prokázala i pozitivní působení metforminu na rozvoj cyst během vývoje u animálních modelů s mutovaným polycystinem-2.

Ve Spojených státech amerických byla nyní zahájena fáze II studie s metforminem u pacientů s ADPKD bez diabetes mellitus trpících CKD 1–3. Pacienti budou dle renální funkce léčeni 500–1 000 mg metforminu. Bude sledována především bezpečnost metforminu, výskyt hypoglykemie, laktátové acidózy a gastrointestinální intolerance. Dále bude kontrolován objem ledvin a jater na MR, kvalita života a nálezy v moči.⁴

Toto limitované retrospektivní pozorování vypadá z hlediska použití a účinnosti metforminu u pacientů s ADPKD velmi slibně. Léčba metforminem by byla nesrovnatelně levnější než léčba tolvaptanem. Je však nutné počkat na výsledky větších randomizovaných studií.

LITERATURA

- Hallows KR, Raghuram V, Kemp BE, et al. Inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulatory by novel interaction with the metabolic sensor AMP activated protein kinase. *J Clin Invest* 2000;105:1711–1721.
- Yang B, Sonawane ND, Zhao D, et al. Small-molecule CFTR inhibitors slow cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1300–1310.
- Mekahli D, Decuypere JP, Sammels E, et al. Polycystin-1 but not polycystin-2 deficiency causes upregulation of the mTOR pathway and can be synergistically targeted with rapamycin and metformin. *Pflugers Arch* 2014;466:1591–1604.
- Seliger SL, Abebe KZ, Hallows KR, et al. A randomized clinical trial of metformin to treat autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2018;47:352–360.