

# Кардіо-рено-метаболична терапія у дорослих з цукровим діабетом 1-го типу та хронічною хворобою нирок

М. Луїза Караморі, Енріко Репетто, Крістофер Перкінс, Амбаріш Пандей, Пітер Россінг

Оригінальна публікація:

<https://doi.org/10.1111/dom.70640>

Ця стаття є перекладом оригінальної публікації

## Резюме

**Цілі** Захворювання нирок та серцево-судинної системи дуже поширені серед пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу. На сьогоднішній день жодне рандомізоване клінічне дослідження не повідомляло про вплив кардіо-рено-метаболичної (КРМ) терапії (арГПП-1 та іНЗКТГ2) на функцію нирок у цій популяції. Ми провели дослідження великої американської бази даних, щоб визначити, чи застосовувалася КРМ терапія, чи була вона корисною та безпечною для пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу та хронічною хворобою нирок (ХХН).

**Матеріали та методи** До дослідження були включені дорослі з цукровим діабетом 1-го типу з бази даних Market Clarity компанії Optum, що складається з даних про страхові виплати та електронних медичних записів, за період з 1 січня 2016 року по 31 грудня 2023 року. Пацієнтів, яким було вперше призначено КРМ терапію протягом періоду дослідження, було зіставлено за індексом схильності з тими, хто не отримував КРМ терапії. До аналізу було включено 253 пацієнти, щодо яких було достатньо даних для оцінки змін у співвідношенні альбумін/креатинін у сечі (UACR). Також було оцінено частоту гіпоглікемії та діабетичного кетоацидозу.

**Результати** КРМ терапію застосовували понад 10 % пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу та ХХН. На початку дослідження середній вік становив 52 роки, HbA1c — 8,1 %, рШКФ — 77 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Медіана UACR становила 60,8 мг/г. Час до зниження UACR на 30 % або більше був коротшим серед пацієнтів, які отримували КРМ терапію, порівняно з контрольною групою [HR 0,76 (ДІ 0,61–0,95),  $p = 0,0158$ ]. Частота гіпоглікемії та діабетичного кетоацидозу не збільшилася серед пацієнтів, які отримували КРМ терапію.

**Висновки** КРМ терапія часто застосовувалася у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН, була пов'язана зі зниженням UACR та була безпечною. Ці клінічно значущі дані потребують підтвердження в рандомізованих клінічних дослідженнях.

## Вступ

Кардіо-рено-метаболичні (КРМ) препарати, а саме інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу (іНЗКТГ2), агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) та нестероїдні антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (nsMRA), були

затверджені для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та хронічною хворобою нирок (ХХН). Було доведено, що ці класи терапевтичних засобів надають користь для нирок та серця у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу [1–3] та змінили цілі та клінічні настанови щодо лікування, які тепер більше зосереджуються на захисті нирок та

М. Луїза Караморі

Відділення ендокринології та метаболізму,  
Фонд Клініки Клівленда,  
Клівленд, штат Огайо, США

Енріко Репетто

Roche Diagnostics Corp, Індіанapolis, штат Індіана, США

Крістофер Перкінс

Roche Diagnostics Corp, Індіанapolis, штат Індіана, США

Амбаріш Пандей

Південно-Західний медичний центр Техаського  
університету, Даллас, Техас, США  
<https://orcid.org/0000-0001-9651-3836>

Пітер Россінг

Центр діабету Steno, Копенгаген, Херлев, Данія  
<https://orcid.org/0000-0002-1531-4294>  
Кафедра клінічної медицини, Копенгагенський  
університет, Копенгаген, Данія

серця [4–6]. Однак досі невідомо, чи надають ці препарати подібну користь пацієнтам із цукровим діабетом 1-го типу та ХХН.

Даних щодо ефекту захисту нирок цими препаратами у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу недостатньо. Дослідження EMPA-KIDNEY включало невелику кількість учасників з цукровим діабетом 1-го типу і показало, що емпагліфлозин покращував стан нирок незалежно від етіології захворювання [7]. Пост-хок аналіз рандомізованого клінічного дослідження DEPICT також показав, що лікування дапагліфлозином призвело до зниження співвідношення альбумін/креатинін у сечі (UACR) у невеликій кількості осіб з цукровим діабетом 1-го типу [8]. Подібні результати були отримані в пост-хок аналізі досліджень Tandem1 та Tandem2, де спостерігалася тенденція до зниження UACR серед пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу, рандомізованих до групи сотагліфлозину, порівняно з тими, хто отримував плацебо [9]. Аналогічно, нещодавно було опубліковано результати рандомізованого клінічного дослідження безпеки та ефективності фінеренону (nsMRA) у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН [10], які вказали, що застосування фінеренону було пов'язане зі зниженням альбумінурії порівняно з плацебо [11]. У недавньому ретроспективному дослідженні тирзепатид, подвійний агоніст рецепторів ГПП-1 та глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (ГПП), зберігав функцію нирок у осіб з надмірною масою тіла або ожирінням з цукровим діабетом 1-го типу та з переважно нормальною функцією нирок [12]. Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) залишалася стабільною серед осіб, які застосовували тирзепатид, тоді як у контрольних групах вона значно знизилася [12]. Крім того, попередні дослідження в реальних умовах щодо корисного впливу терапії КРМ у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу включали дуже невелику кількість учасників із ХХН, що не дозволило зробити обґрунтованих висновків щодо цієї групи високого ризику [13, 14]. Хоча дослідження тривають, ці препарати ще не випробовувалися в спеціальних рандомізованих клінічних випробуваннях і не

затверджені для захисту серця або нирок у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу. Незважаючи на це, значна частина пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу отримувала ці препарати поза показаннями [15]. У цій роботі ми провели аналіз даних реального світу з великої бази даних, щоб визначити частоту застосування КРМ терапії серед осіб з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН, а також оцінити ниркові результати та ключові параметри безпеки.

### Матеріали та методи

Для цих аналізів використовувалася знеособлена база даних Market Clarity компанії Optum. Дані склалися з заяв про відшкодування витрат та даних електронних медичних записів (EMR) за період з 1 січня 2016 року по 31 грудня 2023 року. Збірку заяв та медичних записів завантажено на сервер Amazon Redshift та проаналізовано за допомогою SAS 9.4 M8 (SAS Institute Inc., 2023). Оскільки дані містять як записи EM3, так і дані про страхові виплати, ми позначали конкретний запис EM3 як «запис», а страхову виплату — як «заявку». Діагноз цукрового діабету 1-го типу встановлювався за допомогою модифікованого алгоритму Кломпаса [16], за яким осіб ідентифікували як хворих на цукровий діабет 1-го типу, якщо до індексної дати вони мали більшу частку діагностичних кодів МКХ E10.X, ніж E11.X. Застосований таким чином, цей алгоритм має позитивну прогностичну цінність для цукрового діабету 1-го типу від 94 % до 96,4 % [16, 17]. Датою індексу була перша дата, коли особа з цукровим діабетом 1-го типу отримала будь-яку КРМ терапію (арГПП-1, іНЗКТГ2 або nsMRA) серед тих, хто не мав оплаченого рецепта на терапію КРМ протягом попередніх 180 днів. Таким чином, учасники повинні були бути безперервно зареєстровані протягом 180 днів до дати індексу рецепта та медичними пільгами. Крім того, щоб бути включеними до групи втручання, пацієнти з цукровим діабетом 1-го типу повинні були отримати оплачену КРМ терапію (повторне відпускання) протягом 179 днів після дати індексу. Для визначення ХХН використовувався багатофактор-

ний підхід, який включав принаймні одне з наступного до дати індексу: (1) будь-який діагностичний код ХХН за МКХ-10 (таблиця S1); (2) два значення UACR  $\geq 30$  мг/г з інтервалом щонайменше 90 днів; (3) два значення рШКФ  $<60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> з інтервалом щонайменше 90 днів, що відповідає критеріям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) для ХХН [5]. Розподіл пацієнтів за категоріями прогнозу ХХН за KDIGO за рШКФ (G1–G5) та альбумінурією (A1–A3) наведено на рисунку S1. Пацієнти, які отримали трансплантацію нирки або мали ознаки термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН) чи перебували на діалізі (на основі кодів МКХ-10, таблиця S1) до дати індексу, були виключені з цих аналізів. Усі учасники повинні були мати значення UACR та рШКФ, отримані протягом 720 днів до дати індексу. Як базове значення використовувалося найближче значення, отримане до дати індексу. Крім того, усі учасники дослідження повинні були мати принаймні одне значення UACR через 30 або більше днів після дати індексу. рШКФ розраховували за допомогою расово-нейтрального рівняння для креатиніну СКД-EPI 2021 [18].

Контрольна група відповідала тим самим критеріям, що й група впливу, за винятком того, що у неї не було даних про призначення КРМ терапії протягом періоду дослідження. Через низьку поширеність застосування nsMRA в цій популяції протягом періоду дослідження всі подальші аналізи зосереджувалися на застосуванні арГПП-1 та/або іНЗКТГ2. Після визначення когорт експозиції та контролю контрольна група була зважена за ймовірністю для кожної з чотирьох можливих груп КРМ терапії (арГПП-1 та/або іНЗКТГ2, тільки арГПП-, тільки іНЗКТГ2 та арГПП-1 + іНЗКТГ2).

Змінні балу схильності включали: вік, біологічну стать, расу, етнічну приналежність, вихідні показники UACR та рШКФ, застосування інгібіторів АПФ/блокаторів рецепторів ангіотензину або статинів протягом 180 днів до дати індексу, а також найновіші значення HbA1c, ІМТ, діастолічного та систолічного артеріального тиску та індекс коморбідності за шкалою Чарльсона [19],

розрахований на основі даних страхових заяв, до дати індексу. Контрольна група була зважена за допомогою відношення шансів для оцінки середнього ефекту лікування у пацієнтів, які отримували лікування (АТТ). Збалансовану інформацію між групами можна знайти в таблиці S2.

Щоб врахувати відсутні дані щодо HbA1c, ІМТ та артеріального тиску, було застосовано процедуру імпутації SAS Proc MI (SAS 9.4) для оцінки відсутніх значень як для групи експозиції, так і для контрольної групи. Було проведено аналіз чутливості для  $n = 5, 10$  та  $20$  імпутацій, і розрахунки показали лише незначні відмінності у часі до першого випадку (дані не наведено). Тому дані наводяться з  $10$  імпутаціями.

Аналіз ефективності розраховувався як час від індексної дати до першого зниження UACR на  $30\%$ , оціненого щонайменше через  $30$  днів після початку КРМ терапії. Коефіцієнти ризику ( $95\%$  ДІ) розраховувалися між групою втручання та контрольною групою за допомогою SAS Proc PHREG у поєднанні з Proc MIANALYZE (SAS 9.4 M8; SAS Institute Inc., 2023) з використанням підходу «час до першого випадку». Аналіз сигналів безпеки проводився з використанням тих самих когорт та статистичних підходів і оцінювався за часом від індексної дати до першого випадку гіпоглікемії, діабетичного кетоацидозу (ДКА) або панкреатиту відповідно. Усі події оцінювалися за кодами МКХ-10 (таблиця S1).

## Результати

У базі даних Optum Market Clarity за період з 2016 по 2023 рік серед понад  $79$  мільйонів осіб було ідентифіковано понад  $13$  мільйонів унікальних осіб з цукровим діабетом. З них  $337\,013$  були дорослими з цукровим діабетом 1-го типу (рис. S2). Поширеність ХНН у цій когорті дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу становила  $26,3\%$ . Серед пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН  $11,2\%$  отримали новий рецепт на терапію ХХН протягом періоду дослідження.

З огляду на наявність інформації про медичні та рецептурні пільги, а також вихідних даних та даних про UACR під час спо-

стереження, 257 осіб відповідали критеріям для аналізу UACR. З них чотири пацієнти отримували терапію арГПП-1 або іНЗКТГ2 у поєднанні з фінереноном і були виключені з подальших аналізів. Отже, остаточний аналіз включав 253 дорослих з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН стадій 1–4, яким протягом періоду дослідження було призначено арГПП-1 та/або іНЗКТГ2, і які мали безперервне призначення (рис. 1. С2). За винятком нижчого індексу коморбідності за шкалою Чарльсона та вищої поширеності застійної серцевої недостатності, демографічні та клінічні характеристики були подібними між пацієнтами з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН стадій 1–4, яким було розпочато КРМ терапію протягом періоду дослідження та для яких були доступні дані UACR під час спостереження (і, отже, які були включені до цих аналізів), та тими, для яких дані UACR під час спостереження були недоступні ( $n = 202$ ; таблиця S3).

#### *Характеристики пацієнтів та застосування КРМ терапії*

З 253 пацієнтів, включених до остаточного аналізу, 116 (45,8 %) отримували лише арГПП-1; 76 (30,0 %) — лише іНЗКТГ2, а 61 (24,1 %) — арГПП-1 та іНЗКТГ2 (рис. 1. С2). 1670 пацієнтів, які відповідали тим самим критеріям, що й досліджувана група, але не отримували КРМ терапії, були зважені за ймовірністю для формування контрольної групи (див. розділ 2 та таблицю S2).

Пацієнти, які отримували КРМ терапію, мали середній вік 52 роки, приблизно половина з них були жінками, а більшість — представниками європеїдної раси (78 %) (таблиця 1). НьА1с становив  $8,1 \pm 1,8 \%$ , ІМТ —  $34,1 \pm 7,1 \text{ кг/м}^2$ , медіана UACR —  $60,8 \text{ мг/г}$  (95 % ДІ 45,8–83,9), рШКФ становив  $77,3 \pm 26,7 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ , систолічний та діастолічний артеріальний тиск —  $131,5 \pm 15,7$  та  $77,9 \pm 9,5 \text{ мм рт. ст.}$  відповідно. Більшість пацієнтів отримували інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (73 %) та статини (70 %). Індекс коморбідності за шкалою Чарльсона становив 6,3, причому у більшості пацієнтів був діагностований гіпертонічний синдром (82,6 %). У

значної частини пацієнтів у анамнезі були інфаркт міокарда (майже 10 %), застійна серцева недостатність (майже 14 %) та інсульт (майже 12 %) (табл. 1). Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів у заздалегідь визначених підгрупах дослідження: лише арГПП-1, лише іНЗКТГ2 та комбінована КРМ терапія (арГПП-1 та іНЗКТГ2) наведено в таблицях S4–S6. Пацієнти, які отримували комбіновану КРМ терапію, мали чисельно вищі значення UACR на початку дослідження порівняно з пацієнтами, які отримували один КРМ препарат.

#### *Аналіз результатів UACR*

Час до зниження UACR на 30 % або більше (рис. 1) був коротшим у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу та ХХН 1–4 стадії, які отримували КРМ терапію, порівняно з тими, хто не приймав ці препарати [HR 0,76 (ДІ 0,61–0,95),  $p = 0,0158$ ]. Результати були подібними серед пацієнтів, які отримували лише арГПП-1 [HR 0,71 (ДІ 0,52–0,97);  $p = 0,0324$ ] або лише іНЗКТГ2 [HR 0,71 (0,51–0,98);  $p = 0,0385$ ]. Час до зниження UACR на 30 % або більше у пацієнтів, які отримували обидві терапії (арГПП-1 та іНЗКТГ2), статистично не відрізнявся від контрольної групи [HR 0,82 (0,56–1,20);  $p = 0,3197$ ], хоча спостерігалася тенденція на користь терапії, що відповідає тому, що було виявлено серед пацієнтів, які отримували монотерапію.

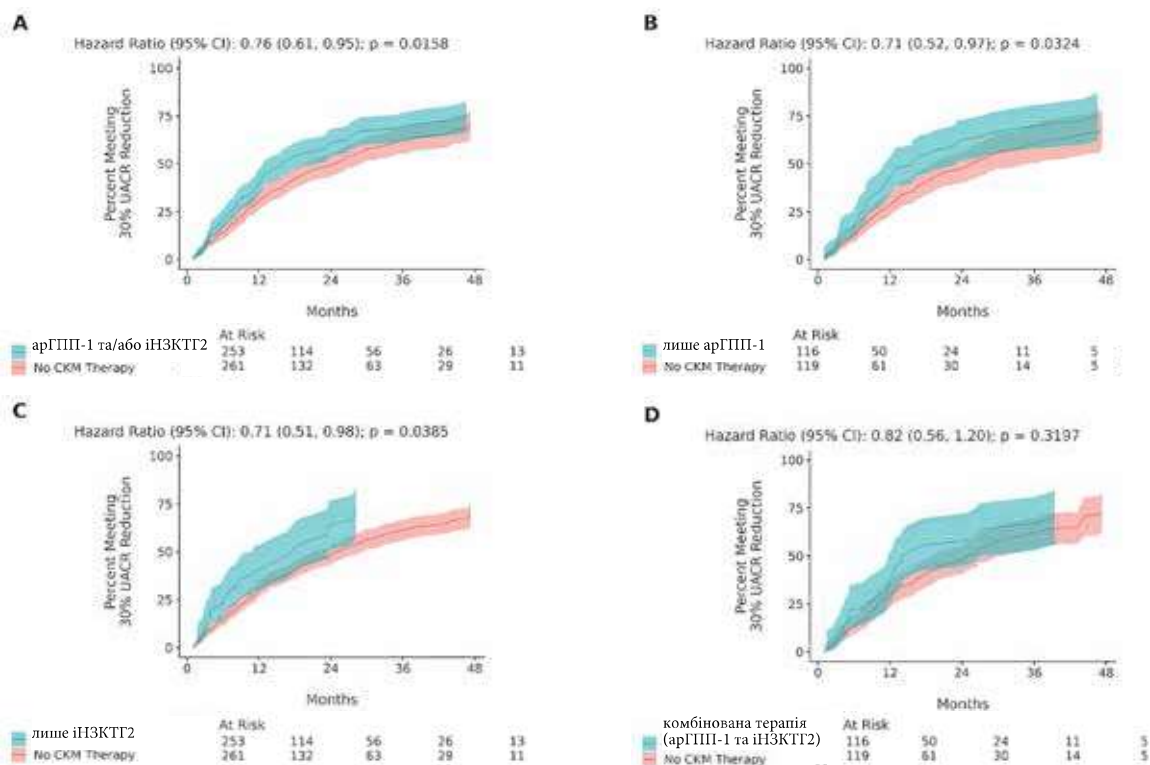
Позитивний ефект КРМ терапії був однаковим як у пацієнтів з альбумінурією на початку дослідження (UACR  $\geq 30 \text{ мг/г}$ ), так і у пацієнтів без неї (UACR  $< 30 \text{ мг/г}$ ) ( $p$ -взаємодія = 0,6231; рис. 2). Результати були подібними як у пацієнтів, які отримували лише арГПП-1, так і у тих, хто отримував обидва препарати (арГПП-1 та іНЗКТГ2). Спостерігалася взаємодія між реакцією на лікування та вихідним рівнем UACR ( $p < 0,0396$ ) серед пацієнтів, які отримували лише іНЗКТГ2, де час до зниження UACR на  $\geq 30 \%$  скоротився лише у пацієнтів з альбумінурією (UACR  $\geq 30 \text{ мг/г}$ ) на початку дослідження. Також не було взаємодії між віком, ІМТ або НьА1с та ефектом лікування (рис. 1 С3).

Крім того, більша частка пацієнтів, які отримували КРМ терапію, досягла 30 %

**Таблиця 1.** Вихідні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН, включених до остаточного аналізу

Вихідні характеристики	N = 253	Вихідні характеристики	N = 253
Вік, роки	52,0 (12,99)	рШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	77,3 (26,7)
Жінки, %	51	Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст. <sup>с</sup>	131,5 (15,7)
<b>Раса</b>		Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст. <sup>с</sup>	77,9 (9,5)
Афроамериканці, %	10,3	<b>Прийом ліків</b>	
Азіатські американці, %	1,6	іАПФ або БРА, %	73,1
Європейці, %	77,9	Статини, %	70,0
Інші, %	10,3	<b>Супутні захворювання</b>	
<b>Етнічна приналежність</b>		Індекс супутніх захворювань за шкалою Чарльсона	6,3 (3,31)
Латиноамериканці, %	7,5	Гіпертонічна хвороба, %	82,6
Нелатиноамериканці, %	77,1	ІМ, %	9,9
Інші, %	15,4	ЗСН, %	13,8
<b>Клінічні та лабораторні показники</b>		Інсульт, %	11,9
HbA1c, % <sup>а</sup>	8,06 (1,82)		
ІМТ, кг/м <sup>2b</sup>	34,1 (7,1)		
UACR, медіана (95 % ДІ), мг/г	60,8 (45,8, 83,9)		

**Примітки:** дані наведені у відсотках або як середнє (SD), якщо не вказано інше. Скорочення: іАПФ — інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, БАР — блокатор ангіотензинових рецепторів, ІМТ — індекс маси тіла, ЗСН — застійна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, арГПП-1 — агоніст рецепторів глікоагоноподібного пептиду, HbA1c — глікований гемоглобін, ІМ — інфаркт міокарда, іНЗКТГ2 — інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу, UACR — співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі. <sup>а</sup> n = 226. <sup>б</sup> n = 181. <sup>с</sup> n = 178.



**Рис. 1.** Час до зниження UACR на 30 % або більше у групах, що отримували КРМ терапію, порівняно з контрольною групою

**Примітки:** Цифри вказують на кількість пацієнтів у групі ризику. СІ — довірчий інтервал; КРМ — кардіо-рено-метаболичний; арГПП-1 — агоніст рецептора глікоагоноподібного пептиду 1; іНЗКТГ2 — інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу; UACR — співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі.

(55,3 % проти 45,5 %,  $p = 0,0235$ ), 40 % (47 % проти 37,8 %,  $p = 0,0323$ ) або 50 % (39,9 % проти 31,1 %,  $p = 0,0513$ ) зниження UACR порівняно з вихідним рівнем у порівнянні з контрольною групою (рис. 3).

### Аналіз безпеки

Аналіз безпеки охоплював усіх 253 пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу та ХХН 1–4 стадії, які отримували арГПП-1 та/або іНЗКТГ2 (табл. 2). Частота побічних явищ, що представляють інтерес, — гіпоглікемії та ДКА — не збільшилася серед пацієнтів, які отримували КРМ терапію. Спостерігалася тенденція до зниження частки пацієнтів, у яких розвивалася гіпоглікемія, серед тих, хто отримував КРМ терапію (HR 0,75, 95 % ДІ 0,56–1,00). Було 137 пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН стадій 1–4, які отримували іНЗКТГ2 або монотерапію ( $n = 76$ ), або у комбінації з арГПП-1 ( $n = 61$ ). Застосування іНЗКТГ2 не було пов'язане з підвищеним ризиком випадків ДКА порівняно з пацієнтами, які не отримували комбінованої терапії ( $p = 0,4441$ ). Результати були подіб-

ними серед пацієнтів, які отримували лише арГПП-1, де застосування арГПП-1 не було пов'язане з підвищеною частотою випадків ДКА порівняно з пацієнтами з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН, які не отримували КРМ терапії ( $p = 0,3081$ ). Кількість пацієнтів з випадками панкреатиту була занадто низькою, щоб провести значущий аналіз (дані не наведено).

### Обговорення

Результати цих аналізів свідчать про те, що КРМ терапія є безпечною та ефективною для зниження показника UACR у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу та ХХН. Аналіз цього великого масиву даних також підтверджує, що ХХН залишається дуже поширеною серед пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу. Протягом останніх років було доведено, що іНЗКТГ2, арГПП-1 та nsMRA уповільнюють прогресування ниркової та серцево-судинної патології у людей з цукровим діабетом 2-го типу та ХХН [20–22]. Однак жоден препарат з цих класів ще не був

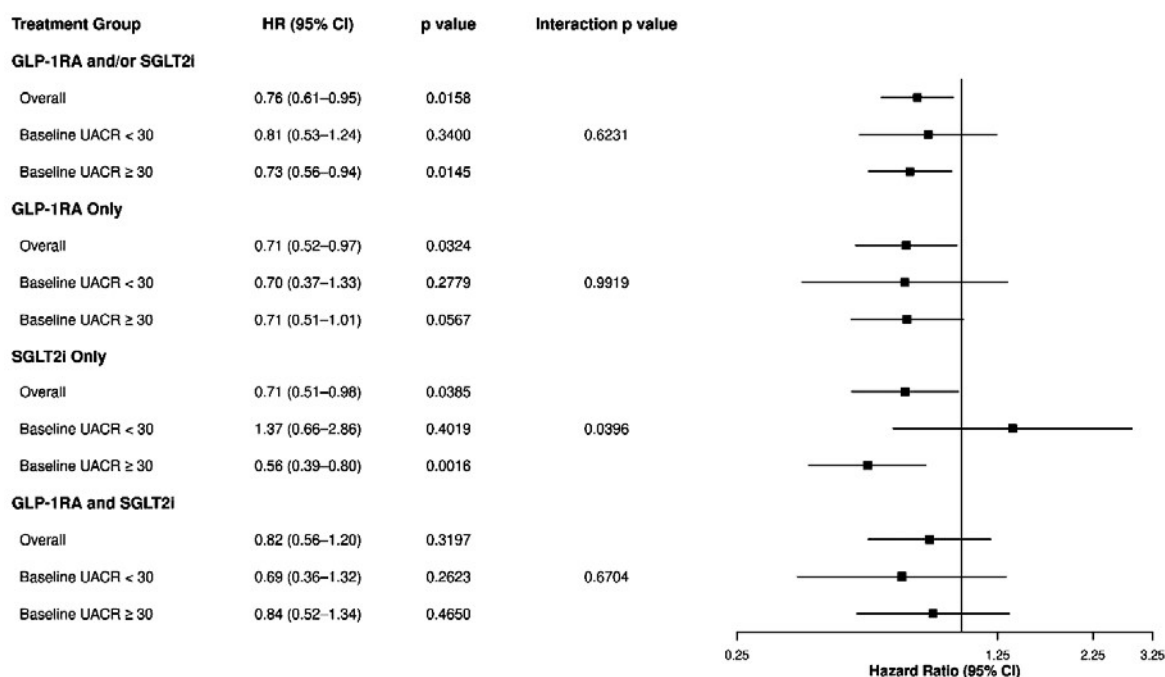
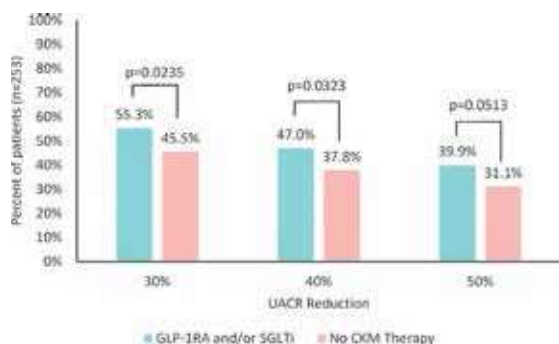


Рис. 2. Вплив КРМ терапії залежно від класу препаратів та категорії UACR

**Примітки:** Пацієнтів було розподілено за класами препаратів КРМ терапії та вихідним рівнем UACR. КРМ — кардіо-рено-метаболический, арГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1, іНЗКТГ2 — інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу, UACR — співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі.



**Рис. 3.** Частка пацієнтів, які отримували КРМ терапію і досягли зниження показника UACR порівняно з вихідним рівнем, у порівнянні з контрольною групою

затверджений для цієї мети у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу. Незважаючи на це, наш аналіз вказує на те, що значна частка пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН отримує лікування цими препаратами поза показаннями, що також було відмічено в недавній публікації [15].

Добре відомо, що препарати класу КРМ модифікують як серцево-судинні, так і ниркові результати у різних групах пацієнтів, включаючи тих, хто має цукровий діабет 2-го типу, ХХН від інших причин, високий серцево-судинний ризик та ожиріння. Багато факторів прогресування, ймовірно, є спільними для людей з ХХН і не залежать від етіології захворювання. Крім того, ефект зниження альбумінурії, що спостерігається у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу на КРМ терапії, можна пояснити, серед іншого, зниженням внутрішньогломерулярного тиску, і можливо, що подібні механістичні ефекти індукуються у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН. У цій роботі ми оцінили, чи є застосування КРМ терапії безпечним та ефективним для уповільнення прогресування ХХН серед пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН.

Показник UACR було обрано кінцевою точкою ефективності для цих аналізів. Вимірювання UACR можуть допомогти оцінити стан нирок та серцево-судинної системи й сприяти індивідуалізованому лікуванню захворювання. Зниження UACR на 30 % або більше пов'язують із кращими результатами

лікування нирок як в обсерваційних, так і в когортних дослідженнях [23–25], і його пропонують як ціль терапії, зокрема, Національний фонд нирок [26] та Американська діабетологічна асоціація [4]. У нашому дослідженні ми спостерігали, що пацієнти з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН, які отримували КРМ терапію, не тільки мали більшу ймовірність досягти клінічно значущого зниження UACR, але й досягли цього сприятливого кінцевого результату швидше порівняно з тими, хто не отримував КРМ терапію. Ці результати можна порівняти з даними щодо пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ХХН. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфлозин знизив UACR на 29 % протягом періоду дослідження [27]. Аналогічно, у дослідженні EMPA-KIDNEY [7] відносна різниця в середньому UACR між емплагліфлозином та плацебо становила 28 % серед пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Крім того, у пост-хок аналізі ниркової функції в дослідженні DEPICT, яке включало пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу, зміна UACR, скоригована на плацебо, від вихідного рівня до 52-го тижня становила 31 % для дапагліфлозину 10 мг [8]. Немає опублікованих даних проспективних рандомізованих досліджень щодо впливу арГПП-1 на UACR у популяції пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу. Однак дослідження FLOW, в якому вивчався ефект семаглутиду у людей з цукровим діабетом 2-го типу, показало значне зниження UACR (ключової вторинної кінцевої точки) порівняно з плацебо [2]. На підтвердження цієї гіпотези пацієнти з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН, рандомізовані до групи nsMRA в нещодавно завершеному дослідженні FINE-ONE, продемонстрували зниження UACR на 25 % порівняно з плацебо [11]. Хоча ці результати не є безпосередньо порівнянними, це схоже на 31-відсоткове зниження UACR, яке спостерігалось серед пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ХХН, рандомізованих до групи, що отримувала фінеренон, у дослідженні FIDELIO-DKD [3].

Не менш важливим, ніж аналіз потенційної користі для нирок, є вивчення ознак безпеки, що викликають особливий інтерес, — гіпоглікемії, ДКА та панкреатиту. Ми спостерігали потенційно захисний ефект

**Таблиця 2.** Частота побічних ефектів серед пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН залежно від застосування КРМ терапії та її класу

Побічні ефекти за класами КРМ терапії	Частота випадків (%)		Коефіцієнт ризику (95 % ДІ)	p
	КРМ терапія	Без КРМ терапії		
арГПП-1 та/або іНЗКТГ2 (n = 253)				
Гіпоглікемія	25,3	35,6	0,75 (0,56; 1,00)	0,05
ДКА	7,5	11,2	0,67 (0,30; 1,49)	0,32
Тільки арГПП-1 (n = 116)				
Гіпоглікемія	24,2	34,6	0,57 (0,27; 1,20)	0,14
ДКА	6,1	11,2	0,66 (0,30; 1,46)	0,31
Тільки іНЗКТГ2 (n = 76)				
Гіпоглікемія	27,6	37,7	0,82 (0,52; 1,28)	0,38
ДКА	9,2	13,0	0,90 (0,41; 2,01)	0,81
арГПП-1 та іНЗКТГ2 (n = 61)				
Гіпоглікемія	24,9	36,0	0,72 (0,33; 1,57)	0,40
ДКА	8,5	11,6	0,65 (0,25; 1,66)	0,36

**Примітки:** ХХН — хронічна хвороба нирок, КРМ — кардіо-рено-метаболический, ДКА — діабетичний кетоацидоз, арГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1, іНЗКТГ2 — інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу.

щодо випадків гіпоглікемії серед пацієнтів, які застосовують КРМ терапію, що заслуговує на подальше дослідження. Добре задокументовано, що при значному зниженні дози інсуліну, а також за особливих обставин (гостре захворювання, зневоднення тощо), іНЗКТГ2 можуть посилювати кетогенез настільки, що ризик ДКА підвищується [28]. Це особливо важливо серед пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу, для яких інсулінова недостатність є основною ознакою захворювання. Важливо, що в проспективному дослідженні іНЗКТГ2 було повідомлено про подібну частоту побічних ефектів серед пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу, які отримували іНЗКТГ2, та тих, хто їх не отримував, після впровадження стратегії тестування на кетони [29]. Серед учасників дослідження, які отримували дапагліфлозин, був лише один випадок легкої ДКА [29]. Крім того, у недавньому проспективному дослідженні, що оцінювало вплив арГПП-1 (семаглутиду) на глікемічний контроль у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу, не було зареєстровано жодних випадків ДКА, незважаючи на зниження дози інсуліну [30]. У цьому звіті час до першого випадку ДКА не відрізнявся серед пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН, які

отримували будь-яку КРМ терапію або конкретно іНЗКТГ2, порівняно з пацієнтами, які не приймали ці препарати. Однак загальна кількість пацієнтів у групі ризику, відносно короткий термін спостереження та невелика кількість випадків ДКА та панкреатиту не дозволяють зробити обґрунтовані висновки щодо безпеки цих препаратів у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та ХХН. Проте наш попередній звіт щодо серцево-судинних результатів КРМ терапії у більшій популяції дорослих з цукровим діабетом 1-го типу (не обмежуючись пацієнтами з ХХН) також свідчить про те, що ці препарати є ефективними та безпечними у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу [31].

Цей звіт має низку переваг, зокрема доступ до дуже великого набору даних, з якого було сформовано добре збалансовану контрольну когорту, його новизну та клінічну значущість цих спостережень. Крім того, до дослідження були включені лише пацієнти, які не отримували КРМ терапію до включення в дослідження, які продовжували приймати КРМ та мали дані UACR як на початку дослідження (до початку КРМ терапії), так і під час спостереження. Крім того, хоча ми використовували добре валідований метод

для введення відсутніх даних, дані UACR або рШКФ не враховували. Ми також усвідомлюємо, що серед пацієнтів із ХХН, які отримують КРМ терапію, повідомляється про високий рівень припинення прийому ліків, можливо, особливо серед тих, хто отримує терапію арГПП-1 [32]. Хоча в нашому дослідженні цей важливий аспект терапії безпосередньо не оцінювався, для включення в дослідження було необхідне поновлення рецепта, що в поєднанні з іншими критеріями включення, хоча й значно зменшило розмір вибірки, зробило ці спостереження більш надійними.

Як і в будь-якому аналізі реальних даних, обмеження нашого дослідження пов'язані з використанням даних ЕМР та страхових заяв у порівнянні зі стандартним збором даних у проспективних дослідженнях серед популяції пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу з ХХН. Хоча ми використовували добре валідований алгоритм [16, 17] для ідентифікації пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу, існує ймовірність, що невелика частка пацієнтів (менше 5 %), які насправді не мають цукрового діабету 1-го типу, була включена в ці аналізи. Хоча це ймовірно, але мало ймовірно, що це суттєво вплине на наші спостереження. Крім того, незважаючи на наші зусилля щодо формування збалансованої контрольної групи шляхом зважування шансів для оцінки середнього ефекту лікування (АТТ), ми не можемо виключити залишкові фактори змішування, пов'язані з упередженням щодо показань. Таким чином, причинно-наслідковий висновок обмежений нерандомізованим ретроспективним дизайном дослідження. Ми також рекомендуємо обережність при інтерпретації аналізів підгруп, оскільки вони мали обмежену статистичну потужність і, отже, могли пропустити потенційно статистично значущі відмінності.

Підсумовуючи, наше дослідження вказує на те, що, подібно до того, що було переважно задокументовано серед пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, КРМ терапія, а саме арГПП-1 та іНЗКТГ2, не тільки забезпечує захист нирок, але й є безпечною для пацієнтів із цукровим діабетом 1-го

типу та ХХН. Важливо, що механістичне дослідження арГПП-1 (REMODEL-T1D; NCT05822609) [33] та рандомізоване клінічне випробування, що оцінює вплив іНЗКТГ2 (SUGARNSALT; NCT06217302) [34] на нирки, а також багатофакторна інтервенція (STENO 1), що включає КРМ терапію та оцінює результати серцево-судинних захворювань у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу [35], знаходяться на стадії реалізації. Ці своєчасні дослідження доповнять докази, надані цим аналізом даних реального світу.

### Фінансування

Ця робота була підтримана компанією Roche Diagnostics.

### Конфлікт інтересів

М.Л.С. отримав грантове фінансування (для установи) від компаній Bayer та Elli Lilly; виступав у якості консультанта та/або отримував гонорари поза межами даного дослідження як радник/консультант компанії Abbott, Armana Therapeutics, Bayer AG, Bayer Therapeutics та Novo Nordisk; а також отримав підтримку для досліджень від Національного інституту діабету, захворювань травної системи та нирок (R01DK1210191 та U01DK133097) та Breakthrough T1D (раніше JDRF; JDRF 5-SRA-2024-1471-M-B). Е.Р. був співробітником Roche Diagnostics Corp. під час виконання цієї роботи. С.П. є співробітником Roche Diagnostics Corp. А.П. отримав грантове фінансування (для установи) від Applied Therapeutics, Gilead Sciences, Ultromics, Myovista та Roche; виступав у якості консультанта та/або отримував гонорари поза межами даного дослідження як радник/консультант для Tricog Health Inc., Lilly USA, Rivus, Cytokinetics, Roche Diagnostics, Sarfez Therapeutics, Edwards Lifesciences, Merck, Bayer, Novo Nordisk, Alleviant та Axon Therapies; отримав нефінансову підтримку від Pfizer та Merck; є консультантом компанії Palomarin Inc. з компенсацією у вигляді акцій; а також отримав підтримку для досліджень від

гранту GEMSSSTAR Національного інституту старіння (1R03AG067960—01), Національного інституту здоров'я меншин та нерівності (R01MD017529) та Національного інституту серця, легенів та крові (NHLBI) (R21HL169708). П.Р. отримував гонорари за консультації та/або виступи (на користь своєї установи) від компаній Abbott, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gilead, MSD, Novo Nordisk, Sanofi та Vifor Pharma, а також гранти на дослідження від компаній AstraZeneca, Bayer та Novo Nordisk.

### Заява про доступність даних

Дані, що підтверджують висновки цього дослідження, доступні в анонімізованій базі даних Market Clarity компанії Optum.

Доступ до цих даних, які були використані в рамках ліцензії для цього дослідження, обмежений.

### Рецензування

Історія рецензування цієї статті доступна за адресою <https://www.webofscience.com/api/gateway/wos/peer-review/10.1111/dom.70640>.

*Вперше опубліковано: М. L. Caramori, E. Repetto, C. Perkins, A. Pandey, and P. Rossing, "Cardio-Kidney-Metabolic Therapy Use Among Adults With Type 1 Diabetes and Chronic Kidney Disease," Diabetes, Obesity and Metabolism (2026): 1–8, <https://doi.org/10.1111/dom.70640>.*

*Публікується згідно ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.*

### Література/References

- Nuffield Department of Population Health Renal Studies G and Consortium SiM-AC-RT. "Impact of Diabetes on the Effects of Sodium Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors on Kidney Outcomes: Collaborative Meta-Analysis of Large Placebo-Controlled Trials," *Lancet* 400 (2022): 1788–1801.
- V. Perkovic, K. R. Tuttle, P. Rossing, et al., "Effects of Sema-glutide on Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes," *New England Journal of Medicine* 391 (2024): 109–121.
- G. L. Bakris, R. Agarwal, S. D. Anker, et al., "Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes," *New England Journal of Medicine* 383 (2020): 2219–2229.
- American Diabetes Association, "Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025," *Diabetes Care* 48 (2025): S181–S206.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD WG, "KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease," *Kidney International* 105 (2024): S117–S314.
- I. H. de Boer, M. L. Caramori, J. C. N. Chan, et al., "GLP-1 Receptor Agonists and Other Incretin Mimetics for Diabetes and Chronic Kidney Disease—A KDIGO Commentary," *Kidney International* 107 (2025): 767–771.
- Group E-KC, "Impact of Primary Kidney Disease on the Effects of Empagliflozin in Patients With Chronic Kidney Disease: Secondary Analyses of the EMPA-KIDNEY Trial," *Lancet Diabetes and Endocrinology* 12 (2024): 51–60.
- P. H. Groop, P. Dandona, M. Phillip, et al., "Effect of Dapagliflozin as an Adjunct to Insulin Over 52 Weeks in Individuals With Type 1 Diabetes: Post-Hoc Renal Analysis of the DEPICT Randomised Controlled Trials," *Lancet Diabetes and Endocrinology* 8 (2020): 845–854.
- D. H. van Raalte, P. Bjornstad, F. Persson, et al., "The Impact of Sotagliflozin on Renal Function, Albuminuria, Blood Pressure, and Hematocrit in Adults With Type 1 Diabetes," *Diabetes Care* 42 (2019): 1921–1929.
- H. J. L. Heerspink, A. L. Birkenfeld, D. Z. I. Cherney, et al., "Rationale and Design of a Randomised Phase III Registra-tion Trial Investigating Finerenone in Participants With Type 1 Diabetes and Chronic Kidney Disease: The FINE-ONE Trial," *Diabetes Research and Clinical Practice* 204 (2023): 110908.
- H. J. L. C. Heerspink, A. L. Birkenfeld, D. Z. I. Cherney, et al., "Finerenone in Type 1 Diabetes and Chronic Kidney Disease," *N Engl J Med* 394 (2026): 947–957.
- S. K. Garg, G. Kaur, D. Renner, et al., "Cardiovascular and Renal Biomarkers in Overweight and Obese Adults With Type 1 Diabetes Treated With Tirzepatide for 21 Months," *Diabetes Technology & Therapeutics* 27 (2025): 152–160.
- M. Anson, S. S. Zhao, P. Austin, G. H. Ibarburu, R. A. Malik, and U. Alam, "SGLT2i and GLP-1 RA Therapy in Type 1 Diabetes and Reno-Vascular Outcomes: A Real-World Study," *Diabetologia* 66 (2023): 1869–1881.
- M. Duran-Martinez, S. Azriel, V. K. Doulatram-Gamgaram, et al., "Real-World Safety and Effectiveness of Dapagliflozin in People Living With Type 1 Diabetes in Spain: The Dapa-ON Multicenter Retrospective Study," *Diabetes & Metabolism* 50 (2024): 101501.
- P. Li, Z. Li, E. Staton, et al., "GLP-1 Receptor Agonist and SGLT2 Inhibitor Prescribing in People With Type 1 Diabetes," *JAMA* 332 (2024): 1667–1669.
- M. Klompas, E. Eggleston, J. McVetta, R. Lazarus, L. Li, and R. Platt, "Automated Detection and Classification of Type 1 Versus Type 2 Diabetes Using Electronic Health Record Data," *Diabetes Care* 36 (2013): 914–921.
- E. B. Schroeder, W. T. Donahoo, G. K. Goodrich, and M. A. Raebel, "Validation of an Algorithm for Identifying Type 1 Diabetes in Adults Based on Electronic Health Record Data," *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 27 (2018): 1053–1059.
- L. A. Inker, N. D. Eneanya, J. Coresh, et al., "New Creatinine and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR Without Race," *New England Journal of Medicine* 385 (2021): 1737–1749.
- M. Charlson, T. P. Szatrowski, J. Peterson, and J. Gold, "Validation of a Combined Comorbidity Index," *Journal of Clinical Epidemiology* 47 (1994): 1245–1251.
- D. K. McGuire, W. J. Shih, F. Cosentino, et al., "Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Out-

- comes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis,” *JAMA Cardiology* 6 (2021): 148–158.
21. B. L. Neuen, R. A. Fletcher, L. Heath, et al., “Cardiovascular, Kidney, and Safety Outcomes With GLP-1 Receptor Agonists Alone and in Combination With SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Circulation* 150 (2024): 1781–1790.
  22. R. Agarwal, G. Filippatos, B. Pitt, et al., “Cardiovascular and Kidney Outcomes With Finerenone in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: The FIDELITY Pooled Analysis,” *European Heart Journal* 43 (2022): 474–484.
  23. J. Coresh, H. J. L. Heerspink, Y. Sang, et al., “Change in Albuminuria and Subsequent Risk of End-Stage Kidney Disease: An Individual Participant-Level Consortium Meta-Analysis of Observational Studies,” *Lancet Diabetes & Endocrinology* 7 (2019): 115–127.
  24. H. J. L. Heerspink, J. Coresh, R. T. Gansevoort, and L. A. Inker, “Change in Albuminuria as a Surrogate Endpoint in Chronic Kidney Disease Authors’ Reply,” *Lancet Diabetes and Endocrinology* 7 (2019): 336–337.
  25. H. J. L. Heerspink, T. Greene, H. Tighiouart, et al., “Change in Albuminuria as a Surrogate Endpoint for Progression of Kidney Disease: A Meta-Analysis of Treatment Effects in Randomised Clinical Trials,” *Lancet Diabetes & Endocrinology* 7 (2019): 128–139.
  26. L. A. Inker, M. E. Grams, H. Guethmundsdottir, et al., “Clinical Trial Considerations in Developing Treatments for Early Stages of Common, Chronic Kidney Diseases: A Scientific Workshop Cosponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration,” *American Journal of Kidney Diseases* 80 (2022): 513–526.
  27. N. Jongs, T. Greene, G. M. Chertow, et al., “Effect of Dapagliflozin on Urinary Albumin Excretion in Patients With Chronic Kidney Disease With and Without Type 2 Diabetes: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial,” *Lancet Diabetes & Endocrinology* 9 (2021): 755–766.
  28. L. Kugathasan, Y. Aronson, V. S. Sridhar, et al., “Advancing Kidney Protection in Type 1 Diabetes: Insights From Emerging Therapies in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease,” *Expert Review of Clinical Immunology* 21 (2025): 1113–1134.
  29. F. H. Mahmud, P. Bjornstad, C. Clarson, et al., “Adjunct-To-Insulin Therapy Using SGLT2 Inhibitors in Youth With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial,” *Nature Medicine* 31 (2025): 2317–2324.
  30. V. N. Shah, H. K. Akturk, D. Kruger, et al., “Semaglutide in Adults With Type 1 Diabetes and Obesity,” *NEJM Evidence* 4 (2025): EVIDoa2500173.
  31. A. R. Pandey, E. Repetto, C. Perkins, P. Rossing, and M. L. Caramori, “Association Between Off-Label Use of Cardio-Kidney-Metabolic Therapies and Risk of Cardiovascular Events in Type 1 Diabetes: A Real World Evidence Study,” *Diabetes, Obesity & Metabolism* (2026).
  32. G. S. Carls, E. Tuttle, R. D. Tan, et al., “Understanding the Gap Between Efficacy in Randomized Controlled Trials and Effectiveness in Real-World Use of GLP-1 RA and DPP-4 Therapies in Patients With Type 2 Diabetes,” *Diabetes Care* 40 (2017): 1469–1478.
  33. D. Z. I. Cherney, N. Belmar, P. Bjornstad, et al., “Rationale, Design and Baseline Characteristics of REMODEL, a Mechanism-Of-Action Trial With Semaglutide in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease,” *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 40 (2025): 2182–2192.
  34. V. S. Sridhar, A. Odutayo, S. Garg, et al., “Efficacy and Safety of Sotagliflozin in Patients With Type 1 Diabetes and CKD,” *Journal of the American Society of Nephrology* 36 (2025): 890–900.
  35. E. B. Stougaard, M. R. Andersen, J. I. Bagger, et al., “The Steno 1 Study: Multifactorial Intervention to Reduce Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes-Rationale and Protocol of the Prospective, Randomized, Open-Labelled Multicentre Study,” *Diabetes, Obesity & Metabolism* 27 (2025): 5432–5443.

## Cardio-reno-metabolic therapy in adults with type 1 diabetes and chronic kidney disease

M. Luisa Caramori, Enrico Repetto, Christopher Perkins, Ambarish Pandey, Peter Rossing

### Abstract

Kidney and cardiovascular diseases are highly prevalent among patients with Type 1 diabetes. To date, no randomised clinical trial has reported on the impact of novel cardio-kidney-metabolic (CKM) therapies (GLP-1RA and SGLT2i) on kidney function in this population. We investigated a large US database to determine whether CKM therapies were used, beneficial and safe among patients with Type 1 diabetes and chronic kidney disease (CKD).

**Materials and Methods:** Adults with Type 1 diabetes in Optum’s de-identified Market Clarity database, consisting of claims and electronic medical records data, between January 1, 2016, and December 31, 2023, were included. Patients who had their first CKM therapy prescription during the study period were propensity score-matched to those not on CKM therapy. The 253 patients with sufficient data to assess changes in urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) were included in the analyses. Rates of hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis were also assessed.

**Results:** CKM therapy was used by more than 10% of the patients with Type 1 diabetes and CKD. At baseline, average age was 52 years, HbA1c 8.1%, eGFR 77 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. UACR median was 60.8 mg/g. Time to 30% or more UACR reduction was shorter among patients on CKM therapy versus controls [HR 0.76 (CI 0.61–0.95), *p* = 0.0158]. Rates of hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis were not increased among patients on CKM therapy.

**Conclusions:** CKM therapy was frequently used in patients with Type 1 diabetes and CKD, associated with UACR reduction and safe. These clinically relevant data warrant confirmation in randomised clinical trials.

Стаття надійшла в редакцію: 07.01.2026 /Received: 07.01.2026

Після доопрацювання: 26.02.2026/Revised: 26.02.2026

Прийнято до друку: 26.02.2026/Accepted: 26.02.2026