

# Finerenon

Jan Vachek, Vladimír Tesář

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

V rozvinutých zemích je diabetes mellitus (DM) jednou z hlavních příčin konečného stadia onemocnění ledvin (end stage renal disease; ESRD). Rozvoj chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) navíc dále zvyšuje již tak výrazně zvýšené kardiovaskulární (KV) riziko u pacientů s diabetem. Albuminurie i zhoršená funkce ledvin predikují mortalitu související s KV onemocněním. Multifaktoriální patogeneze CKD související s DM zahrnuje strukturální, fyziologické, hemodynamické a zánětlivé procesy. Namísto tzv. glukocentrického přístupu je podle současných poznatků zapotřebí multimodální – interdisciplinární koncepce léčby, která by rovněž zabránila další progresi CKD a snížila riziko kardiovaskulárních příhod. Kombinovaná antihypertenzní, antihyperglykemická a hypolipidemická terapie je základem komplexního přístupu, který brání progresi diabetického onemocnění ledvin. Podle recentních důkazů je dalším efektivním nástrojem ke zlepšení nefroprotektce u CKD přídatná léčba nesteroidním antagonistou mineralokortikoidních receptorů (MRA) finerenonem – vedle použití blokátoru ACE (angiotenzin konvertující enzym) nebo AT1 (angiotenzin II receptor podtyp 1) a inhibitoru SGLT2 (sodíko-glukózový kotransportér-2). Cílem předkládaného sdělení je podat stručnou informaci o tomto perspektivním farmakoterapeutickém přístupu k terapii diabetického onemocnění ledvin.

**Klíčová slova:** antagonisté mineralokortikoidního receptoru, spironolakton, finerenon, chronické onemocnění ledvin (CKD), diabetes mellitus (DM).

## Finerenone

In developed countries, diabetes mellitus (DM) is one of the main causes of end stage renal disease (ESRD). In addition, the development of chronic kidney disease (CKD) further increases the already significantly increased cardiovascular (CV) risk in patients with diabetes. Both albuminuria and impaired renal function predict CV disease-related morbidity. The multifactorial pathogenesis of DM-related CKD involves structural, physiological, hemodynamic, and inflammatory processes. Instead of a so-called glucocentric approach, current evidence suggests that a multimodal, interdisciplinary treatment approach is needed to also prevent further progression of CKD and reduce the risk of cardiovascular events. Combined antihypertensive, antihyperglycemic and hypolipidemic therapy is the basis of a comprehensive approach to prevent the progression of diabetic kidney disease. According to recent evidence, adjunctive therapy with the non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) finerenone - in addition to the use of an ACE (angiotensin converting enzyme) or AT1 (angiotensin II receptor subtype 1) blocker and an SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) inhibitor - represents an effective therapeutic tool to improve nephroprotection in CKD. The aim of this review is to provide brief information on this promising pharmacotherapeutic approach to the treatment of diabetic kidney disease.

**Key words:** mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone, finerenone, chronic kidney disease (CKD), diabetes mellitus (DM).

## Úvod

Patogeneze chronického onemocnění ledvin spojeného s DM je multifaktoriální a zahrnuje mnoho strukturálních, fyziologických,

hemodynamických a zánětlivých procesů, které vedou k postupnému zhoršování GFR. Strukturálně jsou remodelací postiženy všechny renální kompartmenty (např. ztlustění bazálních membrán, ztráta endoteliální

fenestrace, zvětšení objemu mezangia, odloučení a ztráta podocytů). Glomeruloskleróza je provázána také tubulární atrofií a intersticiální fibrózou. Strukturální změny mezi pacienty s DM 1. a 2. typu jsou podobné, ale u DM 2. typu mohou být heterogennější a hůře korelují s klinickým obrazem (1).

Mnoho patofyziologických mechanismů vedoucích k CKD u DM není dosud zcela objasněno. Kromě toho nelze pouze na základě většinou klinické diagnózy jednoznačně určit, zda se jedná o „diabetickou nefropatii“ způsobenou DM, nebo o „nediabetické“ onemocnění ledvin v důsledku komorbidit. V praxi, k objasnění etiologie CKD pomocí biopsie ledviny přistupuje spíše zřídka, takže nediabetická CKD může být přehlížena častěji, než se dříve předpokládalo (1, 2).

## Terapie CKD/DKD

Pacienti s DM 2. typu a CKD trpí multisystémovým onemocněním. Vzhledem k vysokému KV riziku je třeba interdisciplinární přístup, který zohledňuje i aspekty prevence kardiovaskulárních onemocnění a minimalizuje i epizody akutního poškození ledvin (AKI). Preventivní a multifaktoriální opatření zaměřená na prevenci další progresy CKD zahrnují antihyperglykemickou, antihypertenzní a hypolipidemickou léčbu, event. i antiagregační či antikoagulační – např. při fibrilaci síní, která je u pacientů s CKD častější než u pacientů s normální renální funkcí. V doporučeních KDIGO je obsažen hierarchicky uspořádaný postup ke snížení rizika onemocnění ledvin a srdce, který předpokládá jako základní intervenci úpravu životního stylu a kontrolu nebo modifikaci rizikových faktorů v kombinaci s farmakoterapií (1–4, 21, 22).

Nefroprotektivní a kardioprotektivní vliv inhibitorů RAAS byl opakovaně potvrzen. U inhibitorů SGLT2 (SGLT2i) byly ve velkých kardiovaskulárních studiích prokázány pozitivní účinky na KV a renální endpointy u pacientů s diabetem i bez něj, takže zástupci této skupiny jsou nyní schváleni nejen pro terapii DM 2. typu, ale také v primární terapii srdečního selhání i chronického onemocnění ledvin. Inhibují SGLT2 v proximálním tubulu ledvin, kterým se reabsorbuje většina glukózy filtrované glomeruly, takže se zvyšuje vylučování glukózy ledvinami. Příznivé účinky na KV a renální výsledky jsou na hypoglykemizujícím účinku SGLT2i nezávislé (5). I přes inhibici SGLT2 však perzistuje určité reziduální riziko KV příhod a progresy CKD (6, 7). V nedávné metaanalýze studií, které zahrnovaly všechny čtyři dostupné inhibitory SGLT2 a zkoumaly KV a renální výsledky u pacientů s DM 2. typu ( $n = 46\,969$ ), bylo užívání SGLT2i spojeno mimo jiné s 10% snížením závažných KV příhod a příznivějším vlivem na renální výsledky oproti placebo. Riziko hospitalizace pro srdeční selhání se snížilo přibližně o 32 % (poměr rizik [HR]: 0,68; 95% interval spolehlivosti [CI]: 0,61–0,76) [24]. Přestože byl zjištěn podobný vliv na snížení KV endpointů a renálních endpointů při léčbě dlouhodobě působícími GLP-1-RA, je srovnávací hodnocení SGLT2i s GLP-1-RA komplikováno rozdílnými podmínkami studií. Ani z dosud dostupných analýz podskupin nelze vyvodit závěr o tom, které podskupiny nemocných – stratifikované např. podle manifestního KV onemocnění nebo funkce ledvin – budou nejspíše profitovat z další léčby pomocí SGLT2i nebo GLP-1-RA (5, 6, 7, 17–19).

Skutečnost, že terapeutická blokáda RAAS pomocí inhibitorů ACE nebo ARB dosahuje pouze částečného úspěchu, může být způso-

bena tzv. escape fenoménem s aldosteronem: zahájení léčby ACEI nebo ARB je spojeno s poklesem hladiny aldosteronu, ale později se hladina aldosteronu opět zvyšuje, event. vrací k původním zvýšeným hodnotám, na efektu se může podílet hyperkalemie. Zvýšené hladiny aldosteronu mohou u rizikových pacientů s CKD vést k nadměrné aktivaci mineralokortikoidních receptorů (MR) a vykazovat glomerulární a tubulointersticiální prozánětlivý a profibrotický účinek. V dosavadních klinických studiích však přidání antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA), jako je spironolakton nebo eplerenon, k léčbě inhibitorem ACE nebo ARB neprokázalo žádné jasné benefity pro zlepšení prognózy pacientů s CKD při DM. U pacientů s refrakterní hypertenzí bylo přidáním MRA prokázáno další snížení albuminurie/proteinurie, byť za cenu významně zvýšeného rizika hyperkalemie (5, 8, 20).

Mezitím jsou k dispozici údaje o novém členu třídy látek MRA: Perorální nesteroidní selektivní MRA finerenon má vyšší selektivitu vůči MR než MRA spironolakton první generace a vyšší afinitu vůči MR než MRA eplerenon druhé generace. Finerenon byl v preklinických studiích spojen se silnějšími protizánětlivými a antifibrotickými účinky než dosud dostupní antagonisté MR (5, 9).

## Finerenon

Historie antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA) je podobně fascinující jako vývoj antidiabetické léčby, přičemž je jen o málo mladší. Přestože spironolakton byl uveden na trh v roce 1960 jako kalium šetřící diuretikum, již v roce 1942 dokázal Selye, že mineralokortikoidy vykazují prozánětlivý efekt. Ve své experimentální práci prokázal rozvoj nefrosklerózy doprovázené hypertrofií myokardu u zvířat, kterým byl podáván prekurzor aldosteronu desoxykortikosteron acetát. Samotný aldosteron byl izolován z kůry nadledvin v roce 1953. Selyeho průkopnická práce o aldosteronem indukovaném zánětu a fibróze nebyla po desetiletí klinicky rozvíjena. Pozornost věnovaná mechanismům působení aldosteronu byla tedy dlouho zaměřena především na jeho roli v modulaci vylučovací funkce ledvin („epitelové účinky“). Několik recentních studií prokázalo podstatně širší biologické účinky aldosteronu při modulaci zánětu, tvorby kolagenu, fibrózy a nekrózy. Přibývá důkazů, které ukazují na patofyziologickou nadměrnou aktivaci mineralokortikoidního receptoru (MR) jako na hlavní faktor určující progresi CKD. Nadměrná aktivace MR determinuje svým prozánětlivým a profibrotickým efektem progresi CKD a s ní spojené zvýšení morbidity a mortality (5, 9, 10, 11).

Finerenon neboli BAY 94-8862 je antagonist mineralokortikoidního receptoru určený ke snížení rizika trvalého poklesu glomerulární filtrace, konečného stadia onemocnění ledvin, kardiovaskulárního úmrtí, srdečních infarktů a hospitalizace z důvodu srdečního selhání u dospělých s chronickým onemocněním ledvin spojeným s diabetem mellitem 2. typu. První mineralokortikoidní antagonist (MRA) spironolakton má nízkou selektivitu a afinitu k receptoru; rychle disociuje a může působit i na androgenní, progesteronové a glukokortikoidní receptory. Značnou limitací širokého využití spironolaktonu byly jeho nežádoucí účinky (hyperkalemie, gynekomastie, erektilní dysfunkce) spojené s jeho neselektivitou. Jiný steroidní eplerenon je selektivnější a má dlouhodobější účinky, byl však zkoušen převážně v kardiologických

indikací a v České republice se příliš neprosadil kvůli preskripčním omezením. Později byli vyvinuti selektivnější nesteroidní antagonisté mineralokortikoidních receptorů, jako jsou aparatenon, esaxerenon a finerenon. Finerenon je zatím jediným nesteroidním antagonistou mineralokortikoidních receptorů, který byl schválen FDA a má data z velkých randomizovaných studií s renálními parametry (5, 11, 14).

V preklinických studiích vykazovaly nesteroidní MRA odlišný farmakologický profil než steroidní MRA. Finerenon měl větší selektivitu pro MR než spironolakton a vyšší vazebnou afinitu k receptorům než eplerenon. U pacientů s chronickým srdečním selháním a mírnou až středně pokročilou CKD ukázala „head-to-head“ studie se spironolaktonem, že finerenon má srovnatelný účinek na klinické markery a srdeční biomarkery hemodynamické zátěže a albuminurii a nižší výskyt hyperkalemie a renální dysfunkce. Nižší potenciál nežádoucích účinků u finerenonu je způsoben rozdíly v selektivitě vůči MR. Méně selektivní MRA spironolakton může nespecificky antagonizovat androgenní a progesteronové receptory, což vede k antiandrogenním a progestagenním nežádoucím účinkům (5, 11–14).

V klinických studiích fáze II finerenon vedl k významnému snížení albuminurie. Současně byly nežádoucí účinky spojené s finerenonem podobné nežádoucím účinkům pozorovaným v placebové kohortě a ve srovnání se spironolaktonem bylo pozorováno méně případů hyperkalemie. V roce 2015 byly zahájeny 2 klinické studie fáze III – studie Finerenone in reducing kiDnEy faiLure and dIsease prOgression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) a Finerenone in reducing cArdiovascular mOrtality and mOrbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD) (11–14).

Výsledky studie FIDELIO-DKD byly prezentovány na výročním zasedání Americké nefrologické společnosti v roce 2020 a současně publikovány v časopise New England Journal of Medicine. U pacientů s CKD a DM 2. typu, kteří byli léčeni finerenonem, se projevilo nižší riziko primární cílové příhody (definované jako selhání ledvin nebo trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o  $\geq 40\%$  oproti výchozí hodnotě nebo úmrtí z renálních příčin) než u pacientů ve srovnávacím rameni s placebem (21,1 vs. 17,8 %, HR 0,82, 95% CI 0,73–0,93,  $p = 0,001$ ). Kromě primárních cílových ukazatelů se u pacientů ve skupině s finerenonem projevilo také nižší riziko klíčové sekundární cílové příhody (definované jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda nebo hospitalizace pro srdeční selhání). Efekt finerenonu nezávisel na kompenaci diabetu (11–14).

Ve studii FIDELITY – souhrnné analýze studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD – finerenon zlepšil kardiorenální výsledky u pacientů s diabetem 2. typu a ACR v moči 30–5000 mg/g, eGFR > 25 ml/min a optimální blokádou systému renin-angiotenzin. Tato předkládaná analýza se zaměřila na účinnost a bezpečnost finerenonu renální endopointy. U 13 026

pacientů s mediánem sledování tři roky finerenon významně snížil riziko kompozitního endpointu v oblasti ledvin (doba do selhání ledvin, trvalý pokles eGFR o 57 % nebo více oproti výchozí hodnotě nebo úmrtí na ledviny) o 23 % oproti placebu (HR 0,77; 95% CI 0,67–0,88), přičemž tříletý absolutní rozdíl mezi skupinami činil 1,7 % (95% CI 0,7–2,6). Finerenon významně snížil riziko onemocnění ledvin v konečném stadiu (ESKD) o 20 % oproti placebu (0,80; 0,64–0,99). Nežádoucí příhody byly v jednotlivých léčebných ramenech podobné, i když hyperkalemie vedoucí k přerušení léčby se vyskytovala významně častěji u finerenonu oproti placebu. Finerenon tedy zlepšil výsledky v oblasti ledvin, snížil riziko ESKD a je dobře tolerován u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu (15).

## Perspektivy v terapii DKD/CKD

Nedávno byla zahájena studie fáze III FINEARTS-HF, v níž se finerenon testuje proti placebu u více než 5 500 pacientů se symptomatickým srdečním selháním (třída II–IV podle New York Heart Association) a ejekční frakcí levé komory  $\geq 40\%$ . Pokud se pozitivní účinky finerenonu podaří přenést i na pacienty s nediabetickým CKD (což zkoumá probíhající studie FIND (16)), mohla by se trojkombinační léčba sestávající z blokátoru RAAS, MRA a inhibitoru SGLT2 stát novým standardem léčby CKD. Jako perspektivní multimodální přístup v léčbě pacientů s DM 2. typu a chronickým onemocněním ledvin se zdá např. užití kombinace finerenonu a SGLT2 inhibitorů, efektivita a bezpečnost tohoto postupu je zkoumána v probíhající studii (23).

Kromě nesteroidních MRA (aparatenon, esaxerenon) se v současné době hodnotí i další terapeutické přístupy, včetně potenciálně nefroprotektivních antagonistů endotelinových receptorů (atrasentan, sparsentan), antifibrinolytik a regenerativních buněčných terapií.

## Závěr

Finerenon představuje zcela novou modalitu terapie u pacientů s CKD (stadia 3 a 4 s albuminurií) a DM 2. typu, a to i u pacientů, u nichž dosud byly jiné možnosti léčby omezené. Finerenon obohacuje terapeutické armamentárium u nemocných s chronickým onemocněním ledvin a DM 2. typu, redukuje riziko progresu CKD i kardiovaskulárních příhod a vykazuje organoprotektivní efekt.

Vliv aldosteronu na ledviny je podstatně komplexnější, než bylo donedávna předpokládáno. Je spojen s prozánětlivými účinky, tvorbou kolagenu, fibrózou a nekrózou. Přibývá důkazů, které jasně ukazují na patofyziologickou nadměrnou aktivaci mineralokortikoidního receptoru jako jeden z hlavních faktorů určujících progresi CKD a s ní spojenou morbiditu a mortalitu. Na základě úspěchu studie FIDELIO-DKD by měly být v budoucnu realizovány studie zaměřené i na nediabetické pacienty.

## LITERATURA

- Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al. Conference Participants. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021 Jan;99(1):34–47. doi: 10.1016/j.kint.2020. 10. 012. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33127436.
- Sagoo MK, Gnuoli L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2067:3–7. doi: 10.1007/978-1-4939-9841-8\_1. PMID: 31701441.

- Alder H, Ambühl PM. Diabetische Nephropathie [Managing diabetic kidney disease]. *Ther Umsch.* 2020 Sep;77(7):333–338. German. doi: 10.1024/0040-5930/a001200. PMID: 32996426.
- Sourij H, Edlinger R, Prischl FC, et al. Diabetische Nierenerkrankung (Update 2019): Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie [Diabetic kidney disease (Update 2019): Position paper of the Austrian Diabetes Association and the Austrian Society for Nephrology]. *Wien Klin*

- Wochenschr. 2019 May;131(Suppl 1):151-163. German. doi: 10.1007/s00508-018-1425-x. PMID: 30980144.
5. Watanabe K, Sato E, Mishima E, et al. What's New in the Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease: Recent Advances. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 29;24(1):570. doi: 10.3390/ijms24010570. PMID: 36614011.
  6. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. 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.* 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8. Epub 2022 Nov 6. PMID: 36351458; PMCID: PMC7613836.
  7. Georgianos PI, Vaos V, Roumeliotis S, et al. Evidence for Cardiorenal Protection with SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Diabetic Kidney Disease. *J Pers Med.* 2022 Feb 6;12(2):223. doi: 10.3390/jpm12020223. PMID: 35207711; PMCID: PMC8874759.
  8. Zhou G, Johansson U, Peng XR, et al. An additive effect of eplerenone to ACE inhibitor on slowing the progression of diabetic nephropathy in the db/db mice. *Am J Transl Res.* 2016 Mar 15;8(3):1339-54. PMID: 27186263; PMCID: PMC4859623.
  9. Liu WY, Yu SQ. [Research progress on the cardiorenal protection of non-steroid mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease]. *Sheng Li Xue Bao.* 2022 Dec 25;74(6):1023-1030. Chinese. PMID: 36594390.
  10. Folkerts K, Millier A, Smela B, et al. Real-world evidence for steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2022 Nov 23. doi: 10.1007/s40620-022-01492-w. Epub ahead of print. PMID: 36422853.
  11. Epstein M. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor Signaling as Determinants of Cardiovascular and Renal Injury: From Hans Selye to the Present. *Am J Nephrol* 2021;52:209-216. doi: 10.1159/000515622
  12. Georgianos PI, Agarwal R. The non-steroidal MRA finerenone in cardiorenal medicine: a state-of-the-art review of the literature. *Am J Hypertens.* 2022 Nov 4;hpac124. doi: 10.1093/ajh/hpac124. Epub ahead of print. PMID: 36331811.
  13. Gouloze SC, Heerspink HJL, van Noord M, et al. Dose-Exposure-Response Analysis of the Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone on UACR and eGFR: An Analysis from FIDELIO-DKD. *Clin Pharmacokinet.* 2022 Jul;61(7):1013-1025. doi: 10.1007/s40262-022-01124-3. Epub 2022 May 5. PMID: 35508594; PMCID: PMC9287422.
  14. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
  15. Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2023 Jan;103(1):196-206. doi: 10.1016/j.kint.2022. 08. 040. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36367466.
  16. A Trial to Learn How Well Finerenone Works and How Safe it is in Adult Participants With Non-diabetic Chronic Kidney Disease (FIND-CKD). Available from: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05047263>
  17. Gay HC, Yu J, Persell S, et al. Comparison of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Prescribing in Patients With Diabetes Mellitus With and Without Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol.* 2023 Feb 15;189:121-130. doi: 10.1016/j.amjcard.2022. 10. 041. Epub 2022 Nov 22. PMID: 3642419
  18. Zhang Y, Jiang L, Wang J, Wang T, et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Nov 5;21(1):232. doi: 10.1186/s12933-022-01676-5.
  19. Giugliano D, Longo M, Signoriello S, et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Mar 16;21(1):42. doi: 10.1186/s12933-022-01474-z.
  20. Schrier RW, Gurevich AK, Cadnapaphornchai MA. Pathogenesis and management of sodium and water retention in cardiac failure and cirrhosis. *Semin Nephrol.* 2001 Mar;21(2):157-72
  21. Zelnick LR, Shlipak MG, Soliman EZ, et al. Prediction of Incident Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Jul;16(7):1015-1024.
  22. Arvid Engström, Viktor Wintzell, Mads Melbye, et al.: Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment and Risk of Atrial Fibrillation: Scandinavian Cohort Study. *Diabetes Care.* 2023 Feb 1;46(2):351-360. doi: 10.2337/dc22-0714.
  23. Jennifer B Green, Amy K Mottl, George Bakris, et al. Design of the COMBINATION effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using an UACR Endpoint study (CONFIDENCE) *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Jun 14;gfac198. doi: 10.1093/ndt/gfac198. Online ahead of print.