Kardiovaskuläre Medizin 2004;7:317–324

Lukas Spieker

Kardiologie,
UniversitätsSpital Zürich

Das Herz beim metabolischen Syndrom

Summary

The definition of metabolic syndrome includes the presence of at least three of the following criteria: dyslipidaemia, hyperglycaemia, hypertension, and obesitas. The risk for cardiovascular events is strongly elevated in patients with metabolic syndrome. Also in acute myocardial infarction, hyperglycaemia worsens the outcome to a comparable degree as in patients with established diabetes. Infusion of insulin, glucose, and potassium reduces the risk for cardiac events. Glycoprotein IIb/IIIa antagonists lower the mortality in diabetic patients after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome to the level of nondiabetics. In stable coronary artery disease, the mode of coronary revascularisation has been the subject of controversies. Recent clinical trials demonstrate equal mortality outcomes after percutanous and surgical revascularisation. Drug-eluting stents reduce the restenosis rate even in small vessels and long lesions as often present in diabetic patients. Drug therapy in patients with diabetes includes aspirin, statins, and inhibitors of the renin-angiotensin system – even for primary prevention of cardiovascular disease.

Key words: metabolic syndrome; diabetes mellitus; acute coronary syndrome; hyperglycaemia

Zusammenfassung

Das metabolische Syndrom ist definiert als gleichzeitiges Vorliegen von mindestens drei der folgenden Komponenten: Dyslipidämie, Hyperglykämie, Hypertonie und Adipositas. Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms deutlich erhöht. Auch in der Akutphase des Myokardinfarkts impliziert eine Hyperglykämie ein hohes Risiko, vergleichbar dem von Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus. Durch die Akutbehandlung mit Insulin lässt sich eine Reduktion kardialer Ereignisse erzielen. Der Einsatz von Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren während der akuten perkutanen koronaren Intervention (Akut-PCI) senkt die Mortalität bei Diabetikern auf das Niveau von Nichtdiabetikern. Bei stabiler koronarer Herzkrankheit lässt das Vorliegen eines Diabetes als Hauptkomponente des metabolischen Syndroms die Frage nach der Art der koronaren Revaskularisation aufkommen. Die perkutane Revaskularisation ist der chirurgischen bezüglich Mortalität und Myokardinfarkte ebenbürtig. Neue Stents mit medikamentöser Beschichtung (Sirolimus oder Paclitaxel) reduzieren die Restenoserate auch bei kleinkalibrigen Koronargefässen und langen Läsionen, wie sie bei Diabetikern häufig vorliegen. Die medikamentöse Therapie bei Diabetikern soll auch in der Primärprävention Aspirin, Statine und Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems beinhalten.

Key words: metabolisches Syndrom; Diabetes mellitus; akutes Koronarsyndrom; Hyperglykämie

Definition und Risikostratifikation

Das metabolische Syndrom ist definiert als gleichzeitiges Vorliegen von mindestens drei der folgenden Komponenten: Dyslipidämie, Hyperglykämie, Hypertonie und Adipositas (Tab. 1). Je nach Vorhandensein weiterer Risikofaktoren (familiäre Belastung, Rauchen) kann das Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden, 20–99% für 10 Jahre betragen und zur Gewissheit werden.

Korrespondenz:
Dr. med. Lukas Spieker
Kardiologie, Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
E-Mail: lukas.spieker@usz.ch

Tabelle 1
Definition des metabolischen Syndroms.

Kriterium	Grenzwert
Dyslipidämie	HDL <1,0 mmol/l (Männer)
	HDL <1,3 mmol/l (Frauen)
	Triglyzeride >1,7 mmol/l
Hyperglykämie	Glukose >6,1 mmol/l
Hypertonie	Blutdruck ≥130/85 mm Hg
Adipositas	Bauchumfang >102 cm (Männer)
	Bauchumfang >88 cm (Frauen)

Pathophysiologie

Der Adipositas kommt beim metabolischen Syndrom eine tragende Rolle zu. Sie begünstigt das Auftreten einer arteriellen Hypertonie, einer diabetischen Stoffwechsellage und führt zu tiefen High-density-Lipoprotein (HDL)-Spiegeln. Besonders das intraabdominelle viszerale Fettgewebe ist metabolisch aktiv, weshalb die Messung des Bauchumfangs (Tab. 1) zur Diagnose eines metabolischen Syndroms gehört. Umgekehrt kann durch Gewichtsreduktion eine deutliche Verbesserung des Risikoprofils erreicht werden.

Insulin-Resistenz bildet die pathophysiologische Basis des metabolischen Syndroms. Insulin supprimiert verschiedene proinflammatorische Transkriptionsfaktoren und ihre korrespondierenden Gene [1]. Neben seinen antiinflammatorischen Wirkungen hemmt es die Produktion reaktiver Sauerstoffradikale. Kommt es über verschiedene molekulare Veränderungen zur Resistenz gegenüber den Eigenschaften von Insulin, fehlen nicht nur die Blutzucker-senkenden, sondern auch die entzündungshemmenden und antioxidativen Wirkungen. Tatsächlich weisen koronare Plaques von Diabetikern eine höhere inflammatorische Aktivität als bei Nichtdiabetikern auf [2].

Ein weiterer wichtiger Bestandteil des metabolischen Syndroms sind tiefe HDL-Spiegel. Bei tiefem HDL liegt ein gestörter reverser Cholesterin-Transport vor. Der Abtransport von Cholesterin aus dem peripheren Gewebe – beispielsweise atheromatöse Ablagerungen in den Gefässen – zur Leber ist gestört. Daneben können durch Fehlen der antiinflammatorischen und antioxidativen Kapazität von HDL wichtige Schritte bei der Entstehung der Atherothrombose ungehindert ablaufen (Abb.1) [3]. Tiefe HDL-Spiegel sind deshalb ein Hauptrisikofaktor für atherothrombotische Erkrankungen [4]. In Kombination mit Hyperglykämie potenziert sich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Zu hohe Blutzuckerwerte führen zu einem vermehrten oxidativen Stress durch Bildung reaktiver Sauerstoffradikale, die bei zu tiefem HDL-Spiegel ungenügend abgefangen und inaktiviert werden [5, 6].

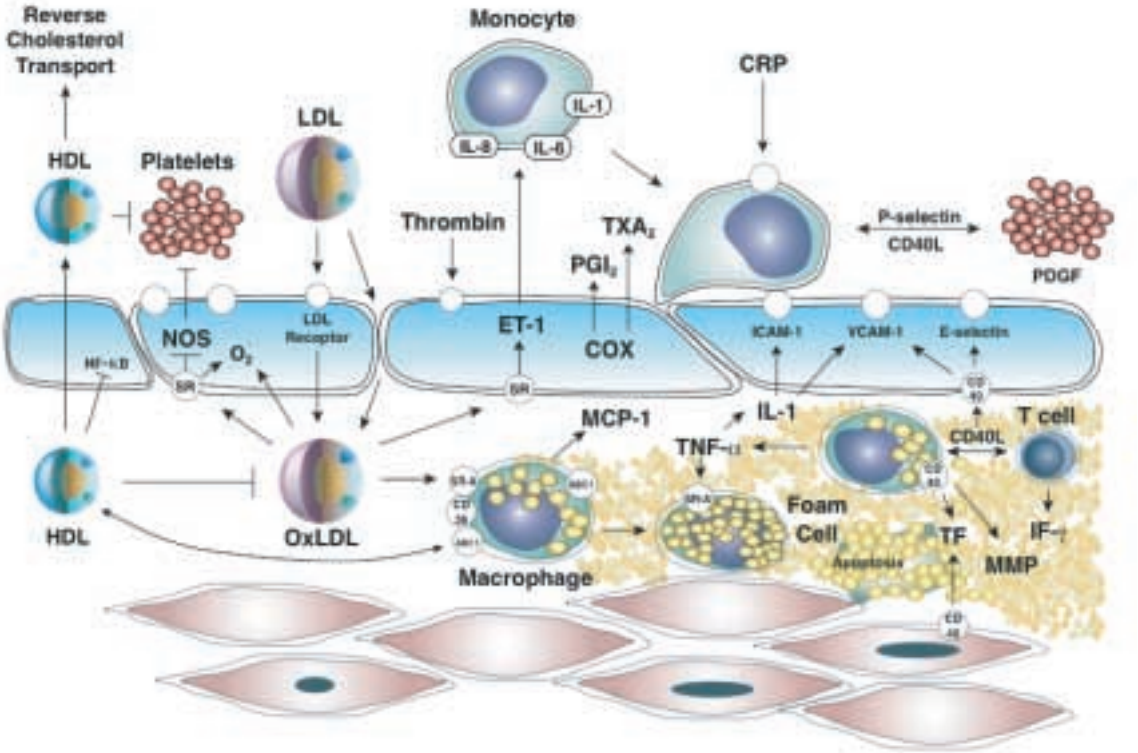

Abbildung 1
Ein wichtiger Bestandteil des metabolischen Syndroms sind tiefe High-density-Lipoprotein (HDL)-Spiegel. Bei tiefem HDL liegt nicht nur ein gestörter reverser Cholesterin-Transport vor. Durch Fehlen der antiinflammatorischen und antioxidativen Kapazität von HDL können wichtige Schritte bei der Entstehung der Atherothrombose ungehindert ablaufen. Tiefe HDL-Spiegel sind deshalb ein Hauptrisikofaktor für atherothrombotische Erkrankungen. Modifiziert nach Spieker et al. [3]. NOS = Nitric Oxide/Stickstoffmonoxid-Synthase; SR = Scavenger Rezeptor; NF-κB = Nucleic Factor κB; OxLDL = oxidiertes Low-density Lipoprotein; IL = Interleukin; TXA_2 = Thromboxan; ET-1 = Endothelin-1; SR-A = Scavenger Rezeptor A; CD = Cluster determinant; ABC1 = ATP-binding cassette 1; MCP-1 = Monocyte chemotactic protein-I; COX = Cyclooxigenase; TNF-α = Tumornekrosefaktor α; PGI_2 = Prostacyclin; CRP = C-reaktives Protein; ICAM-1 = Intercellular adhesion molecule-I; PDGF = Platelet-derived growth factor; TF = Tissue factor; MMP = Matrix-Metalloproteinase; IF-γ = Interferon γ; VCAM-1 = Vascular cell adhesion molecule

Akuter Myokardinfarkt bei Patienten mit metabolischem Syndrom

Hohe initiale Blutzuckerwerte bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurden lange Zeit zurückhaltend und im Rahmen der Stresssituation interpretiert. Tatsächlich kommt der ersten Blutzuckerbestimmung beim akuten Myokardinfarkt jedoch hohe prognostische Bedeutung zu (Abb. 2) [7]. Bei deutlicher Hyperglykämie liegt ein erhöhtes Risiko für spätere kardiale Ereignisse vor, vergleichbar dem von Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus.

Durch die Akutbehandlung mit Insulin (kombiniert mit Glukose- und Kalium-Infusion) lässt sich bei Vorliegen einer Hyperglykämie eine Reduktion kardialer Ereignisse erzielen (Abb. 3) [8, 9].

Eine Reihe klinischer Studien zeigt die Überlegenheit der perkutanen Revaskularisation gegenüber der Lysetherapie [10]. Die Analyse dieser Daten beweist dies auch für Patienten mit Diabetes (Abb. 4) [11]. Das kardiale Risiko in der Akutphase des Myokardinfarkts ist beim Diabetiker höher als beim Nichtdiabetiker [12]. Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren sind deshalb von besonderem Interesse, da sie eine Korrelation zwischen Risikokategorie und klinischer Effizienz aufweisen. Tatsächlich senkt der Einsatz von Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren die Mortalität nach perkutaner koronarer Intervention (PCI) bei Diabetes auf das Niveau von Nichtdiabetikern [13].

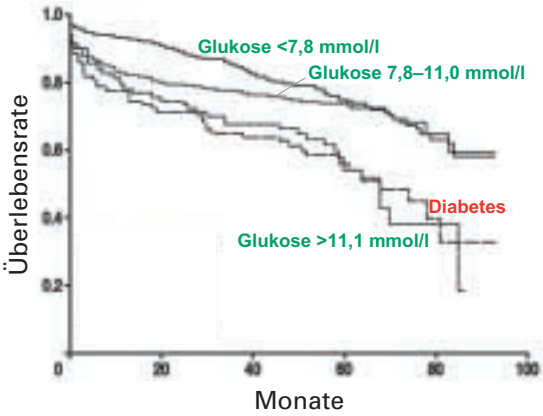

Abbildung 2
Der ersten Blutzuckerbestimmung kommt beim akuten Myokardinfarkt hohe prognostische Bedeutung zu. Bei deutlicher Hyperglykämie liegt ein erhöhtes Risiko für spätere kardiale Ereignisse vor, vergleichbar dem von Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus. Modifiziert nach Stranders et al. [7].

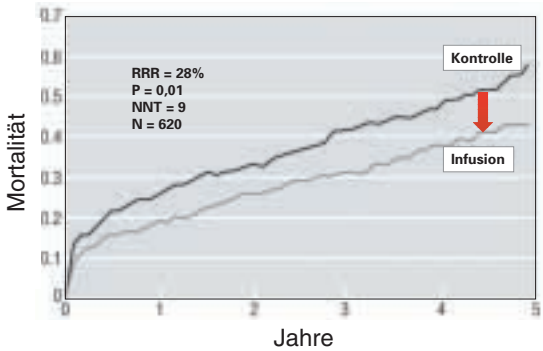

Abbildung 3
Durch die Akutbehandlung mit Insulin (kombiniert mit Glukose- und Kalium-Infusion) lässt sich eine Reduktion kardialer Ereignisse erzielen. Modifiziert nach Malmberg et al. / DIGAMI Group [9].
RRR = relative Risikoreduktion; NNT = Number-needed-to-treat.

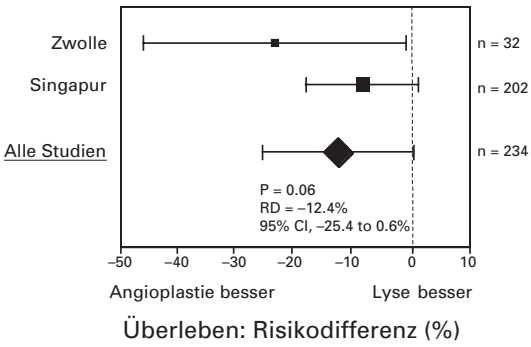

Abbildung 4
Eine Reihe klinischer Studien zeigt die Überlegenheit der perkutanen Revaskularisation gegenüber der Lysetherapie. Die Meta-Analyse dieser Daten (absolute Risiko-Differenz der 1-Jahres-Mortalität) beweist dies auch für Patienten mit Diabetes mellitus.
RD = Risikodifferenz

Revaskularisation bei stabiler koronarer Herzkrankheit

Beim Vorliegen einer myokardialen Ischämie sollte der Revaskularisation aus prognostischen Gründen gegenüber der medikamentösen Therapie der Vorzug gegeben werden, da die myokardiale Ischämie ein prognostisch negativer Faktor ist [14]. Die Strategie der Revaskularisation ist der medikamentösen Therapie, die sich nach Auftreten einer Angina pectoris richtet, überlegen [15]. Aber auch bei asymptomatischer myokardialer Ischämie kann durch eine Revaskularisation die Mortalität verringert werden.

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus als Hauptkomponente des metabolischen Syndroms lässt die Frage nach der Art der koronaren Revaskularisation aufkommen. Patienten mit Diabetes haben eine höhere Inzidenz an klinischen Ereignissen nach Revaskularisation als Nicht-Diabetiker [16]. In den 1990er Jahren wurde eine Zahl von grossen randomisierten klinischen Trials durchgeführt, die den klinischen Verlauf und die Mortalität nach chirurgischer bzw. perkutaner Revaskularisation studierten. Eine retrospektive Subgruppen-Analyse eines dieser Trials, der BARI-Studie, zeigte eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Diabetes, die perkutan mittels Ballon-Dilatation (ohne Stent-Implantation) revaskularisiert worden waren [17]. Dies führte dazu, dass die aortokoronare Bypass-Opera-

tion zur bevorzugten Revaskularisations-Methode wurde. Die Meta-Analyse aller verfügbaren randomisierten Studien zeigt jedoch die Äquivalenz der Ballon-Angioplastie gegenüber der Bypass-Operation bezüglich Mortalität und Myokardinfarkte [18]. Neuere Studien mit Verwendung von Stents erhärten diese Daten (Abb. 5) [18–20]. Ein negativer prädiktiver Faktor ist die unvollständige Revaskularisation, die zu mehr klinischen Ereignissen führt [21].

Achillesferse der Ballon-Angioplastie blieb in diesen Studien das Auftreten von Restenosen, die eine wiederholte Revaskularisation notwendig machten. Die Verwendung von Stents führte zu einer deutlichen Reduktion der Restenoserate gegenüber der Ballon-Angioplastie. Wiederholte Revaskularisations-Eingriffe nach perkutaner Intervention wurden von ca. 35% auf 15% nach 3 Jahren reduziert. Bei Patienten mit Diabetes liegt jedoch eine deutlich erhöhte Neigung zur Restenosierung vor. Negative Faktoren, die eine Restenose begünstigen, sind eine schlechte Blutzuckerkontrolle, das Vorliegen einer Mikroalbuminurie und ein kleiner Gefässdurchmesser der behandelten Koronararterie. Neue Stents mit medikamentöser Beschichtung (Sirolimus oder Paclitaxel) hemmen die Intima-Proliferation und reduzieren die Restenoserate auch bei kleinkalibrigen Koronargefässen und langen Läsionen, wie sie bei Diabetikern häufig vorliegen (Abb. 6) [22, 23]. Neue Vergleichsstudien zwischen beschichteten Stents und Bypass-Operation sind unterwegs und werden interessante Resultate liefern.

Medikamentöse Therapie

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus führt zu einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Eindrücklicherweise ist die Prognose eines Diabetikers ohne früheren Myokardinfarkt zu derjenigen eines Nicht-Diabetikers mit erlittenem Myokardinfarkt vergleichbar (Abb. 6) [24]. Die Indikation zur medikamentösen Primärprävention beim Diabetiker wird deshalb der Sekundärprävention bei Nicht-Diabetikern gleichgestellt.

Verschiedene grosse Studien zeigen eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch die Einnahme von Azetylsalizylsäure bei Diabetikern – auch ohne Anamnese eines früheren Myokardinfarkts. Analoges gilt für die Statin-Therapie.

Wie soll die antiatherosklerotische Therapie beim metabolischen Syndrom idealerweise aussehen? Aufgrund der Evidenz aus den HOPE- und EUROPA-Studien sollten Patienten mit ausgeprägtem koronarem Risikoprofil oder klinischer Atherosklerose mit einem ACE-Hemmer behandelt werden [25, 26]. Für Angiotensin-II-Antagonisten ist eine Mortalitäts-Reduktion bei hypertensiven Diabetikern mit linksventrikulärer Hypertrophie im Vergleich zum Betablocker Atenolol dokumentiert [27]. Die Wahl des Antihypertensivums beim Vorliegen eines Diabetes richtet sich ausserdem stark nach renalen Gesichtspunkten. Mikroalbuminurie ist ein frühes Zeichen der Nephropathie und stellt selber einen Risikofaktor für kardiale klinische Ereignisse dar. Ein besonderer nephroprotektiver Effekt der ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten beim Diabetes ist bei normaler und eingeschränkter (Kreatinin bis 265 µmol/l) Nierenfunktion belegt [28–31].

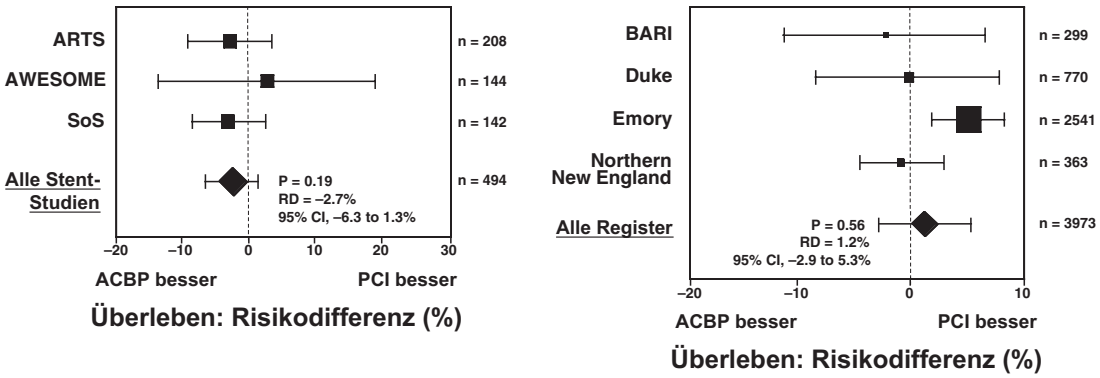

Abbildung 5
Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien (links: absolute Risiko-Differenz der 3-Jahres-Mortalität) und nicht-randomisierter Register (rechts: absolute Risiko-Differenz der 5-Jahres-Mortalität) zum Vergleich zwischen perkutaner (PCI) und chirurgischer (CABG) Revaskularisation bei Patienten mit Diabetes mellitus. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Überleben.
RD = Risikodifferenz; ACBP = aortokoronarer Bypass; PCI = perkutane koronare Intervention

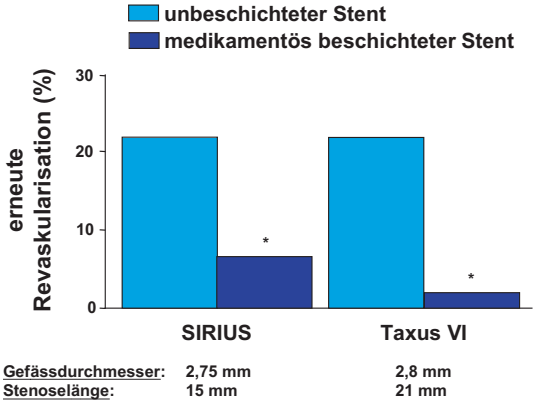

Abbildung 6
Neue Stents mit medikamentöser Beschichtung (Drug-Eluting-Stents: Sirolimus oder Paclitaxel) reduzieren die Restenoserate im Vergleich zu herkömmlichen unbeschichteten Stents (Bare-Metal-Stents) auch bei kleinkalibrigen Koronargefässen und langen Läsionen, wie sie bei Diabetikern häufig vorliegen. Modifiziert nach Moussa et al. (SIRIUS) [22] und Euro-PCR 2004, Paris (Taxus VI).

Die Verschreibung der drei Medikamente – Azetylsalizylsäure, ACE-Hemmer / AT-II-Antagonist und Statin – ist somit Standard in der medikamentösen Primärprävention des Diabetes. Eine kombinierte «Polypill» wäre eine Compliance-fördernde Strategie.

Zusammenfassend kommt der Gewichtsreduktion bei der Behandlung des metabolischen Syndroms die grösste Bedeutung zu. Die optimale Cholesterin-, Blutdruck- und Blutzucker-Kontrolle mit pharmakologischen Massnahmen führt zu einer deutlichen Risikoreduktion für kardiale Ereignisse. Nicht-pharmakologische Möglichkeiten zur Verbesserung des ungünstigen Lipid-Profils sind körperliche Bewegung, Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen, mässiger Alkoholgenuss und Rauchabstinenz.

Literatur

1 Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. Trends Immunol 2004;25:4–7.
2 Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. Circulation 2000;102:2180–4.
3 Spieker LE, Ruschitzka F, Luscher TF, Noll G. HDL and inflammation in atherosclerosis. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord 2004;4:51–7.
4 Genest J, Jr., McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1992;19:792–802.
5 Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. Circulation 2003;108: 1655–61.
6 Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. Circulation 2003;108: 1527–32.
7 Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, Spruijt HJ, Twisk JW, Heine RJ, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. Arch Intern Med 2004; 164:982–8.
8 Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. Circulation 1997;96:1152–6.
9 Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ 1997;314:1512–5.
10 Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997;336:1103–4; author reply 1104.
11 Hsu LF, Mak KH, Lau KW, Sim LL, Chan C, Koh TH, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with primary angioplasty or fibrinolysis. Heart 2002;88:260–5.
12 Otter W, Kleybrink S, Doering W, Standl E, Schnell O. Hospital outcome of acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. Diabet Med 2004;21:183–7.
13 Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2000; 35:922–8.
14 Rutter MK, Wahid ST, McComb JM, Marshall SM. Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol 2002;40:56–61.
15 Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. Circulation 1997;95:2037–43.
16 Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. Circulation 2004;109:476–80.
17 Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Circulation 1999;99:633–40.
18 Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. J Am Coll Cardiol 2003;41:1293–304.
19 Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. J Am Coll Cardiol 2002;40:1555–66.
20 Legrand VM, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MC, Fransen GM, et al. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. Circulation 2004;109:1114–20.
21 Gum PA, O'Keefe JH, Jr., Borkon AM, Spertus JA, Bateman TM, McGraw JP, et al. Bypass surgery versus coronary angioplasty for revascularization of treated diabetic patients. Circulation 1997;96:II7–10.
22 Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRolImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. Circulation 2004;109:2273–8.

23 Van Belle E, Perie M, Braune D, Chmait A, Meurice T, Abolmaali K, et al. Effects of coronary stenting on vessel patency and long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. J Am Coll Cardiol 2002;40:410–7.
24 Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229–34.
25 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145–53.
26 Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362:782–8.
27 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:1004–10.
28 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870–8.
29 Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation 2002;106:672–8.
30 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851–60.
31 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861–9.