가정의학회지 제 23 권 제 11 호 별책 2002
J Korean Acad Fam Med Vol. 23, No. 11 Suppl. November

제 2 형 당뇨병에서의 혈관 합병증의 치료

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내분비내과

김 선 우

제 2 형 당뇨병의 가장 많은 사망원인은 혈관 질환이다. 심혈관 질환, 뇌혈관 질환, 신장 합병증, 망막 합병증, 말초 혈관 질환 등을 포함하여 제 2 형 당뇨병의 거의 모든 합병증은 혈관 질환이라고 할 수 있다. 오래 전부터 당뇨병이 있는 경우에는 당뇨병이 없는 경우보다 혈관 질환의 이환율과 사망률이 모두 2~3배 이상 높다는 사실이 알려져 왔다. 그러나 문제는 당뇨병에 대한 지식과 치료 방법이 계속 발전되어 왔음에도 혈관 합병증의 위험도는 만족 할 만큼 감소하지 않았다는 사실이다.

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)는 비교적 자주 인용되는 장기간(20여 년), 대규모(5,000여 명) 연구로서 철저한 혈당 조절이 제 2 형 당뇨병 합병증 예방에 과연 얼마나 기여할 수 있는가 하는 것을 보여주고 있다. 물론 철저한 혈당 조절이라고 해도 이상적인 혈당 조절에는 못 미치는 것이었으나 현재 당뇨병 치료 방법으로는 최선의 방법이라고 할 수 있다. UKPDS 결과를 보면 식사 요법과 운동 요법 등의 통상적인 치료 군에서 보다, 설폰요소제나 인슐린 등으로 적극적인 혈당 조절을 한 군에서는 신장이나 망막 질환 등의 미세혈관 합병증 발생 위험이 25% 낮았다. 그러나 심혈관 질환이나 뇌혈관 질환의 위험도 차이는 16% 정도에 불과 하였다. 제 2 형 당뇨병의 가장 많은 사망원인이 심장이나 뇌 혈관의 합병증인 것을 감안하면 적극적인 혈당 조절로 얻을 수 있는 효과가 기대보다 못한 결과를 보여주었다. 이와는 대조적으로, 고혈압이 병발된 군에서 적극적인 혈당 조절보다 적극적인 혈압 조절이 대혈관 합병증 발생과 사망률을 40~50% 더 낮출 수 있었다. 또한 비만한 환자에서는 설폰요소제나 인슐린 치료 군 보다 메트포르민 치료 군에서 월등하게 대혈관 합병증 위험을 감소시켰다. 이 두 가지 사실은 제 2 형 당뇨병이 단순히 혈당만 높은 질환이 아니라는 것을 의미한다. 일찍이 제 2 형 당뇨병을 정의할 때 인슐린 부족과 함께 인슐린 저항을 특징으로 하였듯이 치료와 합병증 예방에 있어서도 인슐린 저항을 반드시 고려하여야 한다는 교훈을 주었다고 할 수 있다.

인슐린 저항이 있으면 혈관 합병증이 잘 오는 이유가 무엇인지는 아직 정답이 없다. 지금 까지 연구된 여러 결과를 간단히 요약하면 인슐린 저항이라는 공통분모로부터 다음과 같은 여러 문제가 발생한다는 것이며 이를 총칭하여 대사증후군(dysmetabolic syndrome)으로 불리우게 되었다. 이들이 모두 독립적인 발병기전을 가진 것은 아니며, 세계적으로 공인된 정의는 없으나 편의상 WHO의 기준을 인용하면 다음과 같다.

1) 당 대사 장애 혹은 제 2 형 당뇨병
2) 인슐린 저항(hyperinsulinemic, euglycemic 상태에서 당 섭취가 정상 분포의 하위 1/4 이하)
3) 혈압 ≥140/90 mmHg
4) 혈장 TG 150 mg/dl 이상, and/or HDL 35 mg/dl 이하(남자), 39 mg/dl 이하(여자)
5) 복부 비만(허리-둔부 비 남자 0.90 이상, 여자 0.85 이상 and/or BMI 30 kg/m^2 이상)
6) 미세단백뇨(뇨 알부민 배설률 ≥20 g/min 혹은 알부민:크레아티닌 비 ≥30 mg/g)
7) 고뇨산혈증, 혈액 응고 이상, PAI-1 증가 등의 비필수 사항들

우리나라에서의 기준은 아직 정립되어 있지 않으나 단편적인 결과가 모아지고 있어서 곧 한국인에서의 대사증후군 정의가 논의 될 것으로 기대한다.

여기서는 주로 제 2 형 당뇨병에 동반된 혈관 합병증의 특성과 치료에 대하여 간단히 정리하였다.

인슐린 저항과 고혈압의 관계

인슐린 저항과 고인슐린혈증이 고혈압 발생의 원인적인 요소 중 하나라는 사실은 여러 증거로 확인되어 왔다. 첫째, 본태성 고혈압 환자는 체 지방량에 관계없이 혈중 인슐린 농도가 높고 혈중 인슐린 농도와 혈압과는 직접적인 상관 관계를 보인다. 둘째, 선천적으로 고혈압이 발병되는 실험 동물에서도 인슐린 저항과 고인슐린혈증을 볼 수 있다. 셋째, 본태성 고혈압에서 볼 수 있는 인슐린과 혈압과의 관계를 이차성 고혈압에서는 볼 수 없다. 또한 고혈압이 있는 부모에서 태어난 정상 혈압을 가진 자손에서 당대사의 장애가 발견되는 사실 등으로 보아 고인슐린혈증은 고혈압에 의한 이차적인 현상이 아니라 유전적인 소인이 이 두 가지를 공유하고 있는 것이 확실하다.

인슐린이 수용체와 결합하면 IRS 1,2,3,4, → PI3 kinase의 세포내 신호 전달과정을 거쳐서 포도당 섭취를 촉진하는 한편 NO 합성을 자극하여 혈관을 이완시킨다. 다른 한편으로는 ras, → raf, → MEK, → MAPK의 신호 전달과정을 거쳐서 혈관 평활근 세포의 증식, 이주, PAI-1 증가, endothelin 증가 등으로 혈관 수축을 촉진하고 동맥 경화증에 나쁜 영향을 줄 수 있다. 정상에서는 이와 같은 혈관의 이완과 수축이 평형을 유지하고 있으나 인슐린 저항이 있는 경우 PI3 kinase 과정은 장애를 받는 반면 MAPK 과정은 촉진된다는 증거가 있다. 따라서 인슐린 저항이 있는 경우 혈관 이완은 잘 되지 않고 혈관 수축은 잘 일어나는 조건을 갖추게 된다. 그 밖의 고인슐린혈증이 고혈압을 유발하는 기전으로는 교감신경계의 활성화, 신장의 Na 저류, 양이온의 세포막 이동 장애 등을 들 수 있으며 이들은 대부분 내피 세포의 기능 이상으로 설명 할 수 있다.

혈관 세포의 기능 이상에서 중추적인 단계는 MAPK로 볼 수 있으며 MAPK를 활성화 시키는 요소로는 인슐린, 여러 가지 성장인자 (PDGF, bFGF 등), angiotensin II, 고혈당 등이 중요하다. 실제로 PPAR-gamma agonist를 투여하면 혈관 세포의 기능 이상이 호전되는 결과를 볼 수 있다.

당뇨병성 고혈압에서 angiotensin II (ATII)의 역할

과거의 개념으로는 심혈관계가 수축과 이완이라는 피동적인 역할만을 하는 것으로 인식되어 왔다. 그러나 내피 세포 자체에 RAS (renin angiotensin system)가 있고 이 것에 의해 혈관 평활근 세포의 수축과 이완이 조절된다는 사실이 확인되었다.

혈관을 이완시키는 기전 중에는 순환혈중 bradykinin이 내피세포막의 B2 수용체와 결합하여 혈관을 이완시키는 것만 있는 것이 아니라, 내피세포에서 합성된 NO와 PGI2가 각각 cGMP와 cAMP를 통하여 혈관 평활근 세포의 이완을 촉진한다. 혈관 수축 과정도 순환혈 중 ATII가 내피세포막의 AT1 수용체와 결합하는 기전도 있지만, 내피세포 자체에서 ATII가 합성되어 혈관 평활근 세포막의 AT1 수용체와 결합하고, endothelin I 도 합성되어 혈관 평활근 세포막의 ETA 수용체와 결합하여 혈관을 수축시킨다.

인슐린 저항이 있으면 PI3-kinase 경로의 신호 전달 체계가 저해되고 이로 인해 NO 합성 효소 유전자 발현이 감소하여 결과적으로 말초 혈관 저항과 고혈압을 유발하게 된다. 그러나 혈관 수축의 가장 중요한 인자는 ATII로서 혈관 평활근 세포와 심근세포가 늘어나는 자극 (stretch-dependent)을 받으면 이들 세포에서 ATII 합성이 증가할 뿐 아니라 AT1 수용체의 발현도 증가하는 소위 "angiotensin II: pressure multiplier"의 기전으로 ATII의 악영향이 증폭되는 결과를 초래한다.

심근 경색증의 위험인자 중 특히 renin이 높은 군에서 심근 경색증의 발병률이 가장 높다는 사실은 ATII의 중요성을 뒷받침하는 증거의 하나라고 할 수 있다. 최근 ATII의 중요성은 혈관 수축 작용이외에 소위 혈류역동외적 악영향(non-hemodynamic effect) 때문이라고 알려지게 되었다. ATII가 AT1 수용체와 결합하면, AT1 수용체(G 단백; Gq α)의 활성화로 PLC에 의해 PIP2가 IP3와 DAG로 분해된다. IP3는 세포질내의 칼슘 이온 농도를 증가시켜 혈관 수축을 일으키는 한편 MAPK를 활성화한다. MAPK의 활성화

는 성장 인자 수용체의 활성화와 같은 결과(Ca-dependent protein tyrosine kinase 활성화, → ras, → raf, → MEK, → MAPK 활성화)를 초래하여 심혈관 세포의 증식과 이주, 기질(matrix)의 증가를 촉진한다. 그밖에도 ATII는 직접 여러 protooncogene의 발현을 촉진 시킨다는 증거가 있다. 따라서 ATII는 혈관 세포의 비대를 촉진하며 특히 혈관에 고혈압이나 혈관성형술등으로 스트레스가 가해지는 경우에는 혈관 세포 증식을 초래한다. 뿐만 아니라 ATII는 심근 섬유아세포에 세포외 기질(extracellular matrix)이 잘 응집되도록 하여 심장 비대 뿐 아니라 심근의 섬유화를 촉진한다. 이 응집 과정에는 osteopontin (Arg-Gly-Asp, RGD sequence 함유)이 중요한 매개 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

ATII는 혈관 세포에서 VCAM (vascular cell adhesion molecule)과 ICAM (intracellular adhesion molecule)의 발현을 촉진하여 단핵구와 대식세포가 내피 세포벽에 잘 붙도록 만든다. 또한 혈소반 응집을 자극하고, 내피세포와 혈관 평활근 세포에서 PAI-1 생산을 촉진하여 혈전이 잘 만들어지게 할 뿐 아니라 혈관에서 MMP (matrix metalloproteinase) 생산을 증가시킴으로써 동맥경화 판(atherosclerotic plaque)이 쉽게 떨어져 나가게 만든다.

이상의 결과를 정리하면 다음과 같다. 단기적으로는 순환 중 ATII가 교감 신경계를 자극하고, 신장에서 Na와 수분의 재흡수를 촉진하며, 혈관 수축, 심장에서의 수축력 증가, 심박동수 증가, 부정맥을 발생시키고, 장기적으로는 조직내의 ATII가 신장에서 사구체내압을 상승시키고, 단백뇨를 유발하며, 혈관 세포의 비후와 증식, 심장 비후, 섬유화를 촉진한다.

임상적으로도 좌심실 비대와 미세 단백뇨가 있는 경우 심혈관 질환에 의한 사망률에 월등한 차이가 있음이 관찰되었고 이는 사망의 예후인자로도 이용될 수 있다.

제 2 형 당뇨병에서 전환 효소제 억제제와 AT1 수용체 차단제의 치료

이미 기술한 바와 같이 제 2 형 당뇨병과 대사증후군에서는 ATII의 발현이 증가하여 혈관수축과 심혈관계 세포증식은 촉진되고, NO 합성효소의 활성도는 감소하여 혈관 이완은 잘 되지 않는다. 중요한 것은 이러한 현상이 제 2형 당뇨가 진단되기 오래 전부터(약 10년) 시작되기 때문에 일단 당뇨병의 진단이 내려지면 그 시점이 아무리 초기라 하드라도 이미 심혈관계의 동맥경화증은 진행된 상태라는 것이다. 따라서 제 2형 당뇨라고 진단되면 즉시 대사증후군에 대한 치료를 적극적으로 하여야 하며 단순한 혈당 강하 치료만으로는 심혈관 질환의 예방과 사망률의 감소를 이루기 힘들다. 이는 대규모 임상 연구에서 이미 확인된 사실이다.

일찍이 제 1 형 당뇨병에서는 전환 효소 억제제가 신장 합병증의 진행(투석, 이식 수술, 사망)을 뚜렷이 감소시키는 결과를 관찰하였으나 제 2 형 당뇨에서의 결과는 최근에 와서 발표되고 있다. 제 2 형 당뇨병에서의 대규모 연구는 크게 4 가지로 이들은 전환 효소 억제제와 AT1 수용체 차단제를 이용한 단백뇨, 신장 합병증, 심혈관 합병증의 예방, 개선 효과를 관찰한 것이다.

1. HOPE (the Heart Outcomes Prevention Evaluation trial)

이 연구는 심혈관 질환의 위험이 높은 환자에서 ramipril의 효과를 관찰한 것이다. 대상은 심혈관 질환을 갖고 있거나 당뇨병이 있으면서 심혈관 질환의 위험 요소(고혈압, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL 콜레스테롤, 흡연, 미세알부민뇨 등)를 갖고 있는 55세 이상(평균 66세)의 환자 9,297명이었다. 일차 종점(end point)은 심근 경색증, 뇌졸중, 심혈관 질환으로 인한 사망으로 하였다. ramipril은 일차 종점군의 위험을 22% 정도로 현격히 낮추었다. 그러나 더 중요한 것은 당뇨군에서 일차 종점의 심혈관 질환 발생 위험을 25% 감소시켰으며 심혈관 사망률을 37% 감소시킨 것이다. 또한 혈관재형성 시술, 심장 마비, 심부전증, 당뇨병과 관계된 합병증도 모두 감소하는 효과를 볼 수 있었다. 흥미로운 것은 ramipril군에서 새로운 당뇨병 발생률 또한 감소 시켰다는 사실이다. 이는 최근에 관심이 되고 있는 statin 계열 약에 의해서도 새로운 당뇨병 발생률이 감소한다는 관찰과 함께 제 2 형 당뇨병 발생기전을 새로운 시각으로 볼

수 있게 하였다.

2. RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the A II Antagonist Losartan)

이 연구는 고혈압과 신장 합병증을 가진 제 2 형 당뇨병 환자에서 losartan의 신장 보호 작용을 관찰한 것이다. 저명한 단백뇨(300 mg/24 hr 이상)와 크레아티닌이 높은(1.3～3.0 mg/dl) 고위험군 1,513명을 대상으로 3.4년간 추적 관찰하였다. 혈압 조절 목표는 140/90 mmHg 이하로 하였고 일차 종점은 크레아티닌 2배 증가, 말기 신 질환, 사망으로, 이차 종점은 심혈관 질환으로 인한 사망, 심부전증, 심근 경색증, 불안정 협심증, 뇌졸중, 관상동맥 성형술 등으로 하였다. 통상적인 치료에 losartan을 추가한 경우 크레아티닌 2배 증가 위험은 25%, 말기 신 질환은 28% 감소하였다. 사망 자체의 위험 감소는 통계학적으로 의미가 없었으나 말기 신 질환 혹은 사망을 일차 종점군으로 보았을 때는 20%의 감소를 보였다. 결론적으로 losartan은 당뇨병성 신 질환의 진행 위험을 16% 감소시켰다.

3. IRMA 2 (the IRbesartan MicroAlbuminuria in hypertensive patients with type 2 diabetes)

신장 기능은 정상이면서 미세 단백뇨(20～200 g/min)를 가진 30～70세의 제 2 형 당뇨병 환자 590명을 대상으로 하루 irbesartan 150 mg, 300 mg, 또는 대조군으로 나누어 2년간 관찰하였다.

혈압 조절 목표는 135/85 mmHg 이하, 일차 종점은 저명한 단백뇨(200 g/min)가 나타나는 데 걸리는 시간으로, 이차 종점은 소변 알부민량의 변화, 정상 알부민뇨로의 전환, 크레아티닌 청소률 감소 등으로 하였다. irbesartan투여량에 비례하여 일차 종점에 다다르는 환자 수를 줄일 수 있었으며 미세 알부민뇨에서 당뇨병성 신증으로 진행하는 위험도를 70%까지 감소시킬 수 있었다.

4) IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)

신장 기능이 떨어져 있고(혈청 크레아티닌 1～3 mg/dl), 고혈압, 저명한 단백뇨가 있는 제 2 형 당뇨병 환자 1,715명을 대상으로 irbesartan 300 mg, amlodipine 10 mg, 위약군으로 나누어 2년 이상 관찰하였다. irbesartan 군에서 일차 종점(크레아티닌 2배 증가, 투석, 신이식, 혹은 혈청 크레아티닌 6 mg/dl 이상의 말기 신 질환, 모든 원인에 의한 사망)을 대조군이나 amlodipine 군 보다 20% 이상 감소시킬 수 있었다. 이러한 효과는 주로 말기 신 질환의 위험을 20～30% 감소시키는 결과에 따른 것이다.

이상의 대규모 연구에서 보듯이 제 2 형 당뇨병에서 AT1 수용체의 활성화를 억제하는 것이 단순한 혈압의 조절 보다는 신 합병증을 포함한 당뇨병성 혈관 합병증의 위험을 줄이는 데 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다. 이들 연구에서 주목할 것은 대조 군과의 비교에서 전환 효소 억제제나 AT1 수용체 차단제가 혈압 강하 효과 면에서 더 뚜렷하지는 않았다는 것이다. 즉 전술한 바와 같이 당뇨병성 혈관 합병증의 발생에 있어 ATII 나 AT1 수용체의 역할은 혈관 세포 안에서 장기간에 걸친 효과에 의한다는 것을 알 수 있다.

고혈압이 동반된 제 2 형 당뇨병의 치료

제 1 형 당뇨병에서 고혈압이 동반되는 경우는 대부분 신장 합병증을 의미한다. 제 2 형 당뇨병에서 고혈압이 동반되는 경우, 초기에는 대사 증후군의 한 증상으로 볼 수 있으나 비만과 혈당이 조절되어도 고혈압이 계속되면 심혈관 합병증과 신장 합병증을 촉진시킨다. 치료의 기본은 먼저 체중 감량, 운동, 스트레스 관리, 염분 제한 등 생활 습관을 바꾸는 것이다. 제 2 형 당뇨병에 동반된 고혈압의 치료에서 특징적인 것은 일반적으로 항고혈압제가 잘 듣지 않으며 대부분 여러 약을 병용 투여하여야 하고 투여 용량도 매우 높여야 조절이 된다는 것이다. 특히 당뇨 이환 기간이 오래된 경우에는 목표 혈압을 유지하기가 쉽지 않다. 이러한 특성은 이미 기술한 바와 같이 당뇨병에서 볼 수 있는 심혈관계의 특수한 병태생리 때문이다.

따라서 혈압 강하에 앞서 제 2 형 당뇨병의 특징인 인슐린 저항과 인슐린 부족에 대한 치료를 병행하여

야 한다. 혈당 조절에 있어서도 약제를 선택 할 때 체중 증가나 비만을 악화시키지 않도록 하는 배려가 있어야 한다. 이는 비효율적인 고인슐린혈증을 피하면서 엄격한 혈당 조절을 하는 것이 필요하기 때문이며 그러기 위해서는 최근에 쓰이고 있는 인슐린 감작제, 개선된 혈당 강하제나 인슐린 유사체, 고지혈증 치료제 등을 동원하여야 한다. 또한 제 2 형 당뇨병에서는 신혈관성 고혈압의 빈도가 높으므로 반드시 이에 대한 감별 진단이 필요하다.

혈압을 목표 수치로 유지하는 데도 병태생리에 부합될 수 있는 약제의 선택이 중요함은 여러 연구에서 확인된 바 있다. 고혈압 약제의 선택에 있어서도 단순한 혈압 강하 효과보다는 심혈관 합병증의 예방에 대한 고려가 반드시 있어야 할 것이다. 더구나 제 2 형 당뇨병으로 진단된 시점에 이미 동맥경화증이 진행된 상태라는 점도 이 질환을 효과적으로 관리하기 힘들게 하는 이유이다. 따라서 당뇨병이 진단되면 곧 적극적인 혈압 관리가 필수적이다.

제 2 형 당뇨병 환자에서 혈압 조절의 목표는 130/80 mmHg이며 단백뇨가 있는 경우 125/75 mmHg로 낮추어야 한다. 일차 선택약은 전환 효소 억제제 혹은 AT1 수용체 차단제를 단독으로 쓸 수 있으며 목표에 도달하지 않으면 곧 이뇨제 등의 다른 약을 추가한다. 많은 경우 3 가지 이상의 항고혈압제가 필요하며 베타 차단제나 알파 차단제, 칼슘 통로 차단제 추가도 주저하지 말아야 한다.

심혈관 질환, 신부전증, 망막 질환의 가장 많은 원인은 제 2 형 당뇨병이며, 당뇨병이 원인이 아닌 경우 보다 사망률이 훨씬 높다. 우리나라의 제 2 형 당뇨병 환자 수가 500만 명에 달하는 현실에서 혈관 합병증으로 인한 손실은 국가적인 문제라고 할 수 있다. 노동력이나 경제적 손실이 천문학적인 수치에 달하는 것은 물론이고 환자나 가족이 겪는 삶의 질의 저하는 계산 할 수 없을 정도이다. 따라서 당뇨병의 치료는 처음부터 적극적인 태도로 임해야 하며 합병증을 감소시키는 데 더 많은 계몽과 투자를 아끼지 말아야 한다. 재정적인 측면에서도, 합병증으로 인한 손실은 적극적인 치료에 드는 비용과 비교될 수 없기 때문이다.

참 고 문 헌

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. Framingham study. JAMA 1979;241:2035-8.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
3. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. Diabetes Care 1998;21:1138-45.
4. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men. Circulation 1998;98:398-404.
5. Sowers JR, Epstein M, Frolich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. Hypertension 2001;37:1053-9.
6. Dzau VJ. Local expression and pathophysiological role of rennin-angiotensin in the blood vessels and heart. Basic Res Cardiol 1993;88 Suppl 1:1-14.
7. Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Dzau VJ. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. J Clin Invest 1993;91:2268-74.
8. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis. Theodore Cooper Lecture. Hypertension 2001;37:1047-52.
9. Weir MR, Dzau VJ. The rennin-angiotensin-aldosterone system: A specific target for hypertension management. Am J Hypertens 1999;12:205S-35S.
10. National Institutes of Health. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNCVI). NIH Publication No. 98-4080
11. 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.
12. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in

patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al for the collaborative study group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl Med 2001;345: 851-60.
14. Parving H-H, Lehnert H, Brchner-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 20010;345:870-8.