

SEMINAR

Herzschutz bei Diabetes

Sind manche Antidiabetika besser als andere?

M. Roos

Aufgrund der bemerkenswerten Datenlage der seit 2015 publizierten großen Outcome-Studien im Bereich des Typ-2-Diabetes mellitus [1, 2] wäre eine (vor-)schnelle Beantwortung der oben formulierten Frage verlockend. Doch ganz so einfach ist es nicht, meint unser Autor.

— Die Diabetologie ist in den letzten 20 Jahren bei ihren großen Outcome-Studien nicht gerade verwöhnt worden. Dies lag größtenteils daran, dass das primäre Studienziel, das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Diabetes zu senken, verfehlt wurde [3, 4]. Allerdings veränderte sich das Studienspektrum schlagartig, nachdem das New England Journal of Medicine 2007 eine Metaanalyse zur Therapie mit dem Thiazolidindion „Rosiglitazon“ publiziert hatte [5].

Die Daten zeigten ein um 43% gesteigertes Herzinfarktrisiko unter Rosiglitazon. Davor war man davon ausgegangen, dass jedwede Senkung einer Hyperglykämie zur Senkung des kardiovaskulären Risikos führen würde. Diese Daten hatten daher „Erdbeben-Charakter“.

Verschärfte Auflagen bei der Zulassung neuer Antidiabetika

Als Folge verschärften sowohl FDA (2008) als auch EMA (2010) die Auflagen für die Zulassung neuer Antidiabetika. Seither müssen die Hersteller von neuen Antidiabetika neben dem Nachweis der Wirksamkeit der Substanz auch umfassende Daten zu Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System vorlegen.

Dieser Ansatz ist zu begrüßen, da hierdurch eine Fülle von sicherheits- und behandlungsrelevanten Erkenntnis-



sen für neue Diabetesmedikamente gesammelt werden konnte. Leider konnte die neue Regelung jedoch nicht alle Aspekte vereinheitlichen. Wenn man etwa die großen Outcome-Studien der jüngsten Vergangenheit näher betrachtet, wird man feststellen, dass bezüglich des untersuchten Patientenkollektivs, der definierten primären und sekundären Endpunkte sowie bei der routinemäßigen, begleitenden Therapie wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktoren eine relevante Heterogenität zwischen einzelnen Studien zu beobachten ist. Zudem war das Design vieler dieser Studien für



Prof. Dr. med. Marcel Roos
Internist, Diabetologe (BLÄK), Nephrologe, Hypertensiologe (DHL)
Diabetologische Schwerpunktpraxis München



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschr. Med., herausgegeben von der Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Dr. med. Arthur Grünerbel (1. Vorsitzender), München

Redaktion: PD Dr. M. Hummel, Rosenheim (Koordination); Prof. Dr. L. Schaaf, München (wissenschaftliche Leitung)

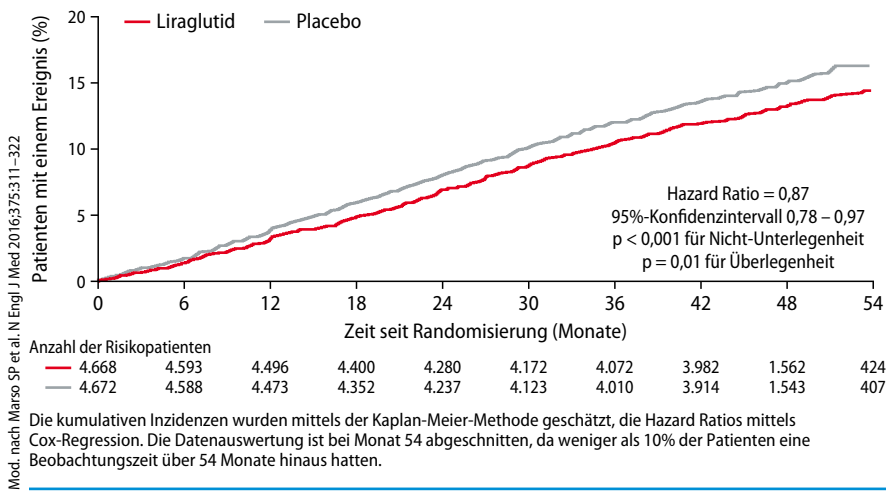
den Nachweis einer „Nicht-Unterlegenheit“ im Vergleich zu Placebo angelegt.

Ein weiterer Nachteil eines Studiendesigns, das sich lediglich gegen den aktuellen Therapiestandard vergleicht, ist, dass ein direkter Vergleich zwischen einzelnen, neueren Antidiabetika unmöglich ist. Um diese im klinischen Alltag wichtige Frage zu untersuchen, bedarf es weiterer kontrollierter und prospektiver Studien, die gezielt einzelne Substanzen gegeneinander in einem homogenen Studienkollektiv vergleichen.

Lägen solche vergleichenden Ergebnisse vor, wäre die Beantwortung der Titelfrage eindeutiger. Die erste Outcome-Studie mit neueren Antidiabetika, die einen direkten Vergleich zweier Medikamente anstrebt, ist die bis 2018 laufende CAROLINA-Studie. Hier werden Linaagliptin (Dipeptidylpeptidase[DPP]-4-Hemmer) und Glimepirid (Sulfonylharnstoff [SH]) bezüglich möglicher Unterschiede bei kardiovaskulären Endpunkten miteinander verglichen. Die Daten werden dann auch die langgehegte Frage bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit von SH endlich näher beleuchten.

In den folgenden Abschnitten wird die Datenlage zu kardiovaskulären Effekten der aktuell am häufigsten eingesetzten Antidiabetika kurz besprochen. Die o.g. Gruppe der Glitazone, der Gli-

Abb. 1 Erreichen des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) in der LEADER-Studie



nide und der Wirkstoff Acarbose werden zusammen sehr viel seltener in der klinischen Praxis eingesetzt und in diesem Artikel daher nicht näher beleuchtet.

Antidiabetika der „älteren Generation“ Metformin

Metformin wird allgemein als Mittel der ersten Wahl bei neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes angesehen. Dies beruht v. a. auf Ergebnissen einer der ersten großen Outcome-Studien im Bereich Diabetes, der UKPDS-Studie. In der UKPDS konnte ein kardiovaskulärer Vorteil einer Metformintherapie gezeigt werden [6], sofern es sich um übergewichtige Patienten handelte und wenn Metformin als Monotherapie eingesetzt wurde.

Zusätzliche Evidenz für einen möglichen kardiovaskulären Effekt von Metformin resultierte nachfolgend aus zahlreichen Beobachtungsstudien. Dort kam Metformin allein, aber auch in Kombination mit anderen Antidiabetika zum Einsatz und war mit einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und der Gesamtmortalität assoziiert [7]. In einer Metaanalyse, basierend auf randomisierten, kontrollierten Studien, blieb Metformin allerdings einen positiven Effekt auf klinisch relevante Endpunkte schuldig [8], und es zeigte sich sogar in Kombination mit SH eine erhöhte Todesrate [8, 9].

Es bleibt die Vermutung, dass Metformin aufgrund seiner physiologischen Wirkungen (u. a. potente HbA_{1c}-Senkung, positiver Einfluss auf die Insulinresistenz, Reduktion des Cholesterols, Verstärkung des GLP-1-Effekts) in einer erneuten kardiovaskulären Endpunktstudie positiv abschneiden könnte. Weitere randomisierte Studien wären hier wünschenswert.

Sulfonylharnstoffe

Die kardiovaskuläre Datenlage ist für diese Substanzklasse Gegenstand anhaltender Diskussionen. Insgesamt muss die Evidenz aber als inhomogen und kontrovers bezeichnet werden. Es fehlen belastbare Daten zu Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Daher ist die Fülle von Sicherheitsdaten, die neue Antidiabetika aufweisen müssen, für die älteren SH nicht vorhanden.

Unbestritten ist jedoch, dass die in der UKPDS eingesetzten SH (Vertreter der älteren Generation und daher oft mit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko vergesellschaftet) eine Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes zeigen konnten [6]. Zur Besorgnis haben Berichte geführt, die insgesamt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [10, 11] mit verschiedenen SH berichteten; andere Studien widerlegten dies dagegen [12]. Bezüglich des in Deutschland am meisten eingesetzten

SH Glimperid konnte kein eindeutig erhöhtes Risiko festgestellt werden [13].

In der gekürzten Version der im Dezember 2017 vorgestellten Standards of Medical Care 2018 der ADA werden den SH der 2. Generation neutrale kardiovaskuläre Effekte zugeschrieben. Die FDA-Warnhinweise für SH beziehen sich hierbei nur auf ältere, bei uns nicht mehr gebräuchliche SH der 1. Generation. Dennoch ist bei der Wahl des geeigneten Antidiabetikums für die SH als Substanzklasse das Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu berücksichtigen. Wie bereits oben erwähnt, wird hoffentlich die CAROLINA-Studie Aufschlüsse über den kardiovaskulären Outcome von Glimperid bringen.

Antidiabetika der „neueren Generation“

DPP-4-Hemmer

Sie werden auch Gliptine genannt, hemmen den Abbau des Inkretinhormons GLP-1 (Glukagon-like Peptid 1) und führen so zu einer glukoseabhängigen Steigerung der Insulinsekretion. In Deutschland sind Saxagliptin und Sitagliptin verfügbar.

Für Saxagliptin zeigte sich in der SAVOR-Studie [14] bezüglich des primären, kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall) kein Unterschied zur Standardtherapie und Placebo. Allerdings kam es unter Saxagliptin zu einem erhöhten Risiko für Krankenhauseinweisungen aufgrund einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz (HI) (27%) sowie zur nicht signifikanten Zunahme der Gesamtmortalität.

Sitagliptin zeigte in der TECOS-Studie [15] hinsichtlich des primären, kombinierten Endpunktes keinen Unterschied gegenüber der Standardtherapie und Placebo. In dieser Studie gab es keine signifikante Erhöhung der Krankenhauseinweisungen aufgrund einer HI im mit Sitagliptin behandelten Studienarm. Die kardiale Sicherheit von Sitagliptin wurde bewiesen. Gegenüber der Placebogruppe zeigte sich kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine akute Pankreatitis bzw. ein Pankreaskarzinom. Zusammenfassend wurde also das primäre Studienziel der Nicht-Unterlegen-

heit gegenüber Placebo in beiden Outcome-Studien der beschriebenen DPP-4-Inhibitoren erreicht.

Inkretinmimetika (GLP-1-Agonisten)

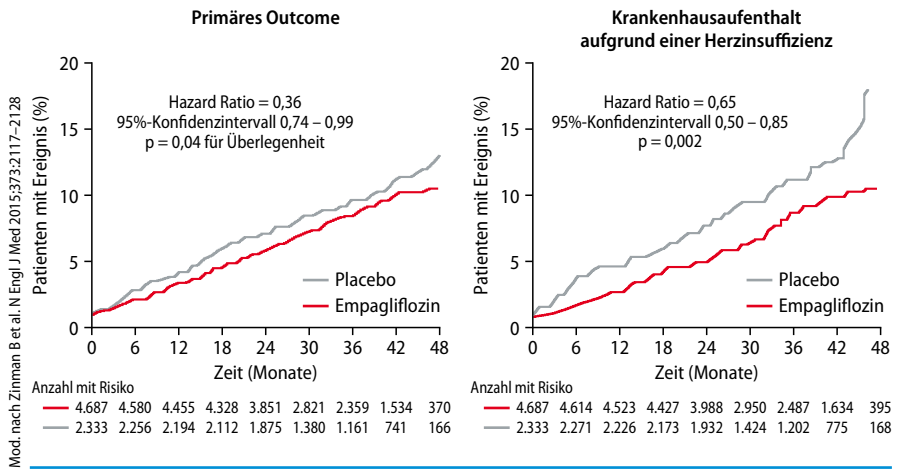
Sie potenzieren durch Injektion eines exogenen GLP-1-Wirkstoffes die Wirkung des körpereigenen Hormons GLP-1, dessen blutzuckersenkende Eigenschaften als Inkretin-Effekt bezeichnet wird. In Deutschland werden derzeit Liraglutid, Dulaglutid und Exenatid eingesetzt. Letzteres erbrachte in der 2017 publizierten EXSCEL-Studie den Nachweis, dass es kardiovaskulär sicher ist, zeigte aber keinen signifikanten kardiovaskulären Nutzen [16].

Während für Dulaglutid die REWIND-Studie noch nicht publiziert ist, wurden Daten zu Liraglutid in der LEADER-Studie [2] mit 9.340 Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem Risiko für Herzerkrankungen 2016 vorgestellt. Die mit Liraglutid behandelten Studienteilnehmer hatten ein um 13% geringeres Risiko für den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall im Vergleich zur Placebogruppe.

Weiterhin zeigte sich ein um 15% geringeres Risiko für Gesamtmortalität, ein um 22% geringeres Risiko für kardiovaskulären Tod (Abb. 1) und ein um 22% geringeres Risiko für eine neu auftretende Nierenerkrankung. Zudem konnte unter Liraglutid eine signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Werts, des Blutdrucks und des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo erreicht werden.

Zu den häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten, zählten gastrointestinale Ereignisse wie etwa Übelkeit und Erbrechen. Eine akute Pankreatitis war in der Liraglutid- nicht häufiger als in der Placebogruppe. Ähnliche positive Ergebnisse ergaben sich für Semaglutid (SUSTAIN-6-Studie), das 1 x/Woche appliziert wird [17]; der primäre Endpunkt wurde signifikant um 26% (weniger Herzinfarkte und Schlaganfälle) reduziert. Die Anzahl der kardiovaskulär-bedingten Todesfälle und die Gesamtmortalität zeigten keinen Unterschied in den

Abb. 2 EMPA-REG Studie



Behandlungsgruppen. Überraschend war unter Semaglutid die Retinopathie signifikant erhöht.

SGLT-2-Inhibitoren

Die beiden in Deutschland zugelassenen SGLT(sodium dependent glucose transporter)-2-Hemmer Dapagliflozin (Dapa) und Empagliflozin (Empa) hemmen die Reabsorption von Glukose in der Niere, was eine vermehrte Glukose-Ausscheidung über den Harn bewirkt. Dieser Mechanismus führt zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels und zu einem begleitenden Kalorienverlust.

Bis dato liegen zu Empa Daten einer Outcome-Studie (EMPA-REG OUTCOME) [1] vor, die bereits 2015 vorgestellt wurde. EMPA-REG OUTCOME untersuchte 7.020 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankung. Das Risiko für den primären kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall) wurde gegenüber mit Placebo behandelten Patienten um 14% reduziert, die Rate für die kardiovaskuläre Mortalität sank um 38% und die Gesamtsterberate sank um 32%. Auf die Endpunkte Herzinfarkt oder Schlaganfall hatte Empa dagegen keinen signifikanten Einfluss.

Unter Empa wurde jedoch die Zahl der Krankenhauseinweisungen aufgrund einer sich verschlechternden HI signifikant um 35% gesenkt (Abb. 2). Darüber hinaus wurden auch das Auftreten

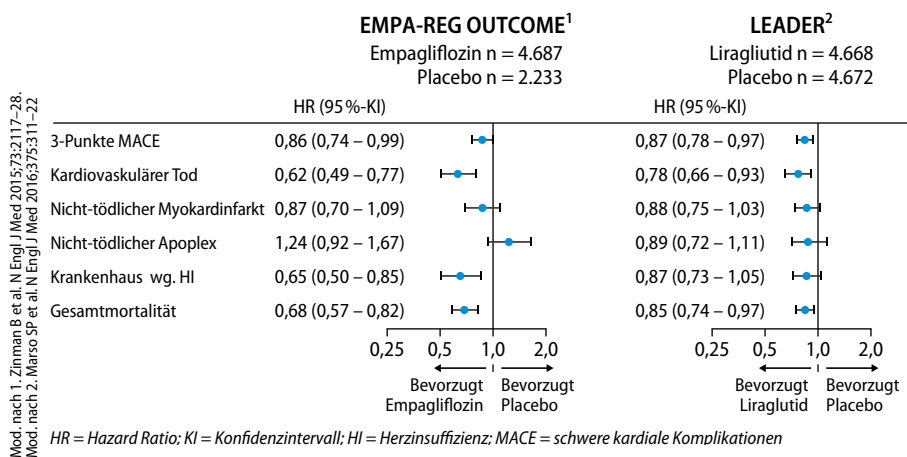
und/oder das Voranschreiten einer Nierenerkrankung um 39% reduziert. Als häufigste Nebenwirkung werden urogenitale Infektionen angegeben; signifikante Häufung von Ketoazidosen, Frakturen oder Amputationen wurden unter Empa hingegen nicht berichtet.

In der CVD-REAL-Studie [18] wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Vorerkrankung unter SGLT-2-Inhibitoren (Canagliflozin, Dapagliflozin oder Empagliflozin) mit Patienten, die ein anderes Antidiabetikum erhielten, verglichen. Dabei reduzierten SGLT-2-Inhibitoren den kombinierten Studienendpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von HI und Gesamtmortalität um 46% gegenüber der Vergleichsgruppe. Die positiven Ergebnisse der SGLT-2-Inhibitoren sprechen daher am ehesten für einen Klasseneffekt. Die Outcome-Daten für Dapa (DECLARE-Studie) werden für 2018/2019 erwartet.

Welche Substanzgruppe sollte wann eingesetzt werden?

Bei Typ-2-Diabetes und bereits manifeste Herz-Kreislauf-Erkrankung wären neuere Antidiabetika (GLP-1-Agonisten und SGLT-2-Inhibitoren) aufgrund der verfügbaren Daten aus den kardiovaskulären Endpunktstudien zu bevorzugen. Dies erscheint gerechtfertigt vor dem Hintergrund, dass Typ-2-Diabetiker als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten angesehen werden müssen, die statis-

Abb. 3 Gegenüberstellung von Empagliflozin und Liraglutid



Mod. nach 1. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117–28.
Mod. nach 2. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:311–22.

tisch eine zweifach erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Vergleich zu einer nicht-diabetischen Population aufweisen [19].

Liegt keine arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung vor, sollten Antidiabetika bevorzugt werden, die kein erhöhtes Risiko für eine Gewichtszunahme oder Hypoglykämie haben, z. B. Metformin, DPP-4-Inhibitoren mit Vorteilen für Sitagliptin (hier keine HI-Zeichen beobachtet), GLP-1-Analoga bzw. SGLT-2-Inhibitoren. Insgesamt sollte das Therapieregime aber individuell angepasst werden, u. a. unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, der Begleitmedikation, Verordnungsfähigkeit und der Compliance des Patienten.

Auch das Nebenwirkungsprofil der neueren Antidiabetika sollte berücksichtigt werden, denn oft fehlen für diese noch aussagekräftige Langzeitdaten, gerade in Bezug auf seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Eine goldene Regel bei der Auswahl von Antidiabetika ist also weder erwünscht noch in näherer Zukunft realistisch. Als Leitprinzip gilt weiterhin der Ansatz: Das Medikament soll verträglich für den individuellen Patienten sein und den gewünschten Therapieerfolg erzielen.

Ausblick und „Diabeto-Kardio-Renales Syndrom“

Zukünftige Studien mit neueren Antidiabetika werden nicht nur kardiovas-

kuläre Endpunkte bei Hochrisiko-Patienten prüfen, sondern auch renale Endpunkte, etwa das Neuauftreten einer Dialysepflichtigkeit. Aktuell wird in der Literatur das „kardiorenale Syndrom“ [20] beschrieben, mit fünf verschiedenen Typen: akute und chronische kardiale (Typ 1 und 2) bzw. renale (Typ 3 und 4) Schädigung. Typ 5 beschreibt Systemerkrankungen, die Herz und Niere gleichzeitig schädigen, z. B. Sepsis oder Diabetes mellitus.

Aufgrund der engen Verknüpfung von Diabetes, Herz und Niere und den sich gegenseitig beeinflussenden Komplikationen sollte das Syndrom bei Pati-

enten mit Diabetes als „Diabeto-Kardio-Renales(DKR)-Syndrom“ betrachtet werden. Wegen der positiven Ergebnisse zu kardialen und renalen Endpunkten scheinen Empagliflozin und Liraglutid derzeit die vielversprechendsten Substanzen bei Patienten mit Diabetes und kardiovaskulären Begleiterkrankungen zu sein. Die Zukunft wird zeigen, ob neue Antidiabetika auch zur Behandlung des „DKR-Syndroms“ eingesetzt werden können.

Erfreulich ist, dass es nun erstmals Antidiabetika mit bewiesenem Herz-Kreislauf-Schutz gibt und dass darüber hinaus auch bewährte Medikamente wie Metformin, DPP-4-Inhibitoren, SH und auch Insulin ihren Platz in der individuellen Diabetestherapie behalten können.

→ Literatur: springermedizin.de/mmw

→ Title and Keywords: **Cardioprotection and diabetes mellitus – which antidiabetic agents seem to do better**
Cardiovascular mortality / antidiabetic treatment / SGLT-2-inhibitors / GLP-1-agonists

→ Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. med. Marcel Roos
Internist, Diabetologe (BLÄK),
Nephrologe, Hypertensiologe (DHL)
Diabetologische Schwerpunktpraxis
München-Denning
Cosimastraße 2, D-81927 München
E-Mail: marphiro@hotmail.com

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Kardiovaskuläre Outcome-Studien mit Typ-2-Diabetikern waren in der Vergangenheit oft enttäuschend. Das Spektrum hat sich durch die neueren Antidiabetika jedoch erweitert.
2. SGLT-2-Inhibitoren (Empagliflozin) und GLP-1-Agonisten (Liraglutid) haben in großen Outcome-Studien positive Ergebnisse zu kardiovaskulären und renalen Endpunkten gezeigt und sind eine Therapiealternative für Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärem Risiko.
3. Liegt keine arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung vor, sollten Antidiabetika bevorzugt werden, die kein erhöhtes Risiko für eine Gewichtszunahme oder eine Hypoglykämie haben, z. B. Metformin, DPP-4-Inhibitoren mit Vorteilen für Sitagliptin, GLP-1-Analoga bzw. SGLT-2-Inhibitoren. Es sind auch die Therapiekosten zu beachten.
4. Das individuelle Behandlungskonzept sollte immer auf den einzelnen Diabetiker unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, Begleitmedikation, Compliance und möglichen Nebenwirkungen einzelner Antidiabetika zugeschnitten sein und idealerweise mit dem Patienten ausführlich besprochen werden.

Hier steht eine Anzeige.



Literatur

1. Zinman B et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
2. Marso S et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):311-22.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
4. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72
5. Nissen SE et al. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2457-71
6. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):854-65. Erratum in: *Lancet* 1998 Nov 7;352(9139):1558.
7. Roumie CL et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012 Nov 6;157(9):601-10.
8. Boussageon R, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med.* 2012;9(4):e1001204.
9. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):602.
10. Forst T et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res.* 2013; 10: 302-1
11. Roumie CL et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Annals of Internal Medicine* (2012; 157: 601– 10)
12. Selvin E, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2070–2080
13. Simpson SH et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 43–51.
14. Scirica BM et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
15. Green JB et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232-42
16. Holman RR et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Sep 28;377(13):1228-1239.
17. Marso SP et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. Epub 2016 Sep 15.
18. Kosiborod M et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017 Jul 18;136(3):249-259.
19. Haffner SM et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34
20. Ronco C et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 4;52(19):1527-39. Review.