

Επίπεδα αδρενομεδουλίνης και μικρολευκωματινουρίας μετά χορήγηση λοσαρτάνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ τύπου 2) και μικρολευκωματινουρία

Θ. Καλτσάς
Ε. Τσιότσια
Η. Ευθυμίου
Φ. Παπαδοπούλου
Γ. Κολιάκος¹

Περίληψη

Η αδρενομεδουλίνη είναι ένα πεπτίδιο 52 αμινοξέων που παράγεται κυρίως από το αγγειακό ενδοθήλιο. Έχει ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων κυριότερη των οποίων είναι η αγγειοδιαστολή. Πρόσφατα βρέθηκε ότι οι δράσεις της αδρενομεδουλίνης ανταγωνίζονται από την αγγειοτενσίνη II. Είναι γνωστό επίσης ότι η μικρολευκωματινουρία είναι ένας ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας πρώιμης καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Είναι λοιπόν επιτακτικός ο έγκαιρος εντοπισμός των ασθενών με μικρολευκωματινουρία καθώς επίσης και η αντιμετώπιση της επιπλοκής αυτής. Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν η εκτίμηση της δράσης ενός ανταγωνιστού των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (λοσαρτάνη) στα επίπεδα της αδρενομεδουλίνης και της μικρολευκωματινουρίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Μελετήθηκαν 14 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (8 άνδρες και 6 γυναίκες) ηλικίας 42-74 ετών (ΜΟ 62±2.3 SEM) με διάρκεια νόσου από 2-25 χρόνια (ΜΟ 11.3±2.5 SEM) εκ των οποίων 8 ήταν σε αγωγή με δισκία και 6 με ινσουλίνη και με μικρολευκωματινουρία που διαπιστώθηκε σε 3 μετρήσεις πρωινού δείγματος ούρων με το σύστημα Bayer DCA2000 desktop. Σε όλους τους ασθενείς εκτιμήθηκε σειρά βιοχημικών παραμέτρων που αφορούσε τη ρύθμιση του σακχάρου αίματος, την μέτρηση της HbA1c, τον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας, τη λιπιδαιμική εικόνα καθώς επίσης και τα επίπεδα της αδρενομεδουλίνης στον ορό των ασθενών. Στους μισούς ασθενείς (4 άνδρες και 3 γυναίκες) χορηγήθηκε λοσαρτάνη, 50 mg ημερησίως για 3 μήνες, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς δεν έλαβαν αγωγή και απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς ελέγχονταν ανά μήνα και ήταν σε σταθερή αγωγή και δίαιτα. Στο τέλος της τριμήνου μελέτης διαπιστώθηκε στους ασθενείς που πήραν λοσαρτάνη α) σημαντική πτώση της μικρολευκωματινουρίας (λευκωματίνη ούρων 38.8±12.3 vs 79.9±16.1 mg/l, p<0.05, λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων 43.0±14.6 vs 72.6±19.8 mg/l, p< 0.05) β) μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (82.8±2.8 vs 90.0±3.0 mmHg, p<0.05) και γ) αύξηση των επιπέδων της αδρενομεδουλίνης (218.6±28.2 vs 89.6±19.1 pg/ml, p<0.05). Οι υπόλοιπες παράμετροι δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές. Στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές των δεικτών που μελετήθηκαν. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι η χορήγηση λοσαρτάνης αυξάνει τα επίπεδα της αδρενομεδουλίνης και ελαττώνει την μικρολευκωματινουρία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.

Ενδοκρινολογική Κλινική,
Β' Νοσοκομείο ΙΚΑ Παναγία,
Θεσσαλονίκη
¹Εργαστήριο Βιολογικής
Χημείας Α.Π.Θ.,
Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Η αδρενομεδουλίνη είναι ένα πεπτίδιο 52 αμινοξέων που προσδιορίστηκε το 1993 και αρχικά απομονώθηκε από εκχύλισμα ιστού φαιοχρωμοκυττώματος¹. Έχει ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων κυριότερη των οποίων είναι η αγγειοδιαστολή. Δρα με μηχανισμό αυτοκρινικό, παρακρινικό και ενδοκρινικό, προκαλεί αγγειοδιαστολή και ρυθμίζει τον τοπικό και συστηματικό αγγειακό τόνο. Η αδρενομεδουλίνη παράγεται όχι μόνο από τον μυελό των επινεφριδίων αλλά και από τους πνεύμονες, τους νεφρούς, τον εγκέφαλο, τον στομάχο, τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και το καρδιαγγειακό σύστημα (καρδιά, ενδοθήλιο, λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων). Η κυριότερη όμως πηγή της κυκλοφορούσας αδρενομεδουλίνης είναι το αγγειακό ενδοθήλιο². Η αδρενομεδουλίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή αυξάνοντας το ενδοκυττάριο κυκλικό C-AMP στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων μέσω ειδικών υποδοχέων. Στην πρόκληση αυτής της αγγειοδιαστολής συμμετέχει και ο εξαρτώμενος από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολικός μηχανισμός αυξημένης παραγωγής του νιτρικού οξειδίου³. Επίσης αναφέρεται ότι η αγγειοτενσίνη II ανταγωνίζεται τις δράσεις της αδρενομεδουλίνης⁴.

Είναι γνωστό ότι η μικρολευκωματινουρία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 δεν είναι μόνο προγνωστικός παράγοντας εξελισσόμενης διαβητικής νεφροπάθειας αλλά και δείκτης θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο⁵⁻⁶. Η μικρολευκωματινουρία θεωρείται τοπική εκδήλωση γενικευμένης αγγειακής δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου που υποστρέφεται με τη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων, κυρίως αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I (α -MEA). Τελευταία γίνονται μελέτες για να τεκμηριωθεί εάν η χορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II επηρεάζει την μικρολευκωματινουρία στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η εκτίμηση της δράσης ενός ανταγωνιστού των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (λοσαρτάνη) στα επίπεδα της μικρολευκωματινουρίας και της αδρενομεδουλίνης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.

Υλικό και Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 14 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (8 άνδρες και 6 γυναίκες), ηλικίας 42-74 ετών (ΜΟ:

62±2.3 SEM) και με διάρκεια νόσου από 2-25 χρόνια (ΜΟ: 11.3±2.5 SEM). Οι 8 βρίσκονταν σε αγωγή με υπογλυκαιμικά δισκία και οι 6 σε αγωγή με ινσουλίνη. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν μικρολευκωματινουρία που διαπιστώθηκε σε τρεις μετρήσεις πρώτου πρωινού δείγματος ούρων με το σύστημα Bayer DCA2000 desktop, το οποίο προσδιορίζει συγχρόνως και την κρεατινίνη των ούρων –ώστε ταυτόχρονα να γίνεται και διόρθωση για την πυκνότητα των ούρων– και εκφράζει το αποτέλεσμα σε μg λευκωματίνης ούρων/ mg κρεατινίνης ούρων. Η λευκωματίνη προσδιορίζεται με ανοσοθολωσιμετρική και η κρεατινίνη με χρωματομετρική μέθοδο με βάση την αντίδραση Benedict-Behre. Η αξιοπιστία της μεθόδου έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες⁷. Οι ασθενείς μας δεν είχαν εμφανίσει πρόσφατα οξεία εμπύρετα νοσήματα, ακραίες βραχυπρόθεσμες υπεργλυκαιμίες, παρόξυνση αρτηριακής υπέρτασης, ουρολιθώξεις, καρδιακή ανεπάρκεια και δεν είχαν έντονη σωματική άσκηση στο προηγούμενο 24ωρο. Σ' όλους τους ασθενείς εκτιμήθηκε ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση, συστολική και διαστολική, και προσδιορίστηκε η μέση τιμή τριών μετρήσεων πρωινού σακχάρου αίματος, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και η αδρενομεδουλίνη ορού με μέθοδο ELISA. Ακόμη υποβλήθηκαν στον καθιερωμένο αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο. Η HbA1c και η λευκωματίνη των ούρων προσδιορίστηκαν με το σύστημα Bayer DCA2000 desktop. Ως μικρολευκωματινουρία καθορίστηκε όταν οι τιμές κυμαίνονταν από 30-300 mg λευκωματίνης/ gr κρεατινίνης. Στους μισούς ασθενείς (4 άνδρες και 3 γυναίκες) χορηγήθηκε λοσαρτάνη, 50 $\text{mg}/\eta\mu\epsilon\rho.$ για 3 μήνες ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς δεν έλαβαν αγωγή και απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς ελέγχονταν ανά μήνα, ήταν σε σταθερή αγωγή και δίαιτα και υποβλήθηκαν στον ίδιο εργαστηριακό έλεγχο στο τέλος του τριμήνου.

Αποτελέσματα

Από την μελέτη των 14 ασθενών βρέθηκε θετική συσχέτιση (α) της λευκωματίνης ούρων με το λόγο λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων ($r=0,58$, $p<0,01$) (β) της λευκωματίνης ούρων με τη διάρκεια της νόσου ($r=0,62$, $p=0,016$) και (γ) του σακχάρου αίματος με την HbA1c ($r=0,77$, $p<0,05$). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία παράμετρο μεταξύ των δύο ομάδων που μελετήθηκαν. Στο τέλος της τριμήνου μελέτης διαπιστώθηκε στους

Πίνακας 1

	Πριν	Μετά	
Λευκωματίνη ούρων (mg/l)	79.9±16.1	38.8±12.3	p<0.05
Λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων (mg/l)	72.6±19.8	43.0±14.6	p<0.05
Σάκχαρο πλάσματος (mg/dl)	182.7±19.3	166.5±12.3	NS
HbA1c (%)	8.4±0.5	7.4±0.3	NS
Συστολική πίεση (mmHg)	149.2±5.8	139.2±8.0	NS
Διαστολική πίεση (mmHg)	90.0±3.0	82.8±2.8	p<0.05
Αδρενομεδουλίνη (pg/ml)	89.6±19.1	218.6±28.2	p<0.05

ασθενείς που πήραν λοσαρτάνη (Πίν. 1): α) Σημαντική πτώση της μικρολευκωματινουρίας (79,9±16,1 vs 38,8±12,3 mg/L, p<0,05), β) Αύξηση των επιπέδων της αδρενομεδουλίνης (89,6±19,1 vs 218,6±28,2 pg/ml, p<0,05), γ) Οριακή μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (90,0±3,0 vs 82,8±2,8 mmHg, p<0,05)

Οι υπόλοιπες παράμετροι δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές, όπως επίσης σημαντικές μεταβολές δεν παρατηρήθηκαν και στους ασθενείς που απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Συζήτηση

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης μας είναι η υποστροφή της μικρολευκωματινουρίας και η σημαντική αύξηση της αδρενομεδουλίνης με την χορήγηση της λοσαρτάνης επί τρίμηνο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.

Μικρολευκωματινουρία χαρακτηρίζεται η αποβολή λευκωματίνης από 20-30 mg/24h (κατώτερο όριο) έως 200-300 mg/24h (ανώτερο όριο)⁸ και είναι σπειραματικής προέλευσης. Αυτό επιβεβαιώνεται από τη φυσιολογική απέκκριση της β2 μικροσφαιρίνης που είναι ευαίσθητος δείκτης της επαναρροφητικής ικανότητας του σωληναρίου. Επηρεάζεται από την έντονη άσκηση⁸, υπερβολική πρόσληψη λευκώματος, λοίμωξη, εγκυμοσύνη και υπερβολική λήψη υγρών¹⁰. Η μικρολευκωματινουρία περιγράφηκε πριν 30 χρόνια από τον Harry Keen⁹ και θεωρείται πρόμη εκδήλωση της νεφροπάθειας η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε κλινική νεφροπάθεια (μακρολευκωματινουρία – υπέρταση) και τελικά σε ΧΝΑ⁸. Επίσης η μικρολευκωματινουρία είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας πρόμης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και είναι ανεξάρτητος άλλων παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση¹¹, η υπερλιπιδαιμία⁵ και το κάπνισμα¹². Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που παρουσιάζουν μικρολευκωματινουρία έχουν αυξημένο κίνδυνο θά-

νάτου από καρδιαγγειακό νόσημα με ποσοστό 28% έναντι αυτών που δεν έχουν μικρολευκωματινουρία (4%)⁵. Μετά από 10 έτη παρακολούθησης ασθενών με ΣΔ τύπου 2 το 68% αυτών που έχουν μικρολευκωματινουρία απεβίωσε και αξιοσημείωτο είναι ότι το 58% αυτών απεβίωσε από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και μόνο το 7% απεβίωσε λόγω τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας¹⁰. Είναι λοιπόν χρήσιμο να εντοπισθούν οι ασθενείς που εμφανίζουν μικρολευκωματινουρία και να αντιμετωπισθούν έγκαιρα¹³. Για την αντιμετώπισή της χρειάζεται καλή ρύθμιση του σακχάρου¹⁴ και της αρτηριακής πίεσης^{13,15}, δίαιτα πτωχή σε λεύκωμα¹⁶ και χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής κυρίως των α-MEA¹³.

Όλοι οι ασθενείς μας κατά τη διάρκεια της μελέτης βρίσκονταν σε σταθερή δίαιτα με ικανοποιητική ρύθμιση του σακχάρου. Η σημαντική βελτίωση της μικρολευκωματινουρίας που παρατηρήθηκε αποδίδεται στην απευθείας δράση του φαρμάκου στην σπειραματική λειτουργία. Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης της λοσαρτάνης είναι η αναστολή της δράσης της αγγειοτενσίνης II που προκάλεσε διαστολή του απαγωγού αρτηριολίου του νεφρικού σπειράματος μειώνοντας έτσι την ενδοσπειραματική τριχοειδική πίεση με αποτέλεσμα την ελάττωση του ρυθμού αποβολής της λευκωματίνης.

Η αδρενομεδουλίνη έχει πολλαπλές δράσεις στο νεφρό. Προκαλεί αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής μέσω αγγειοδιαστολής τόσο του προσαγωγού όσο και του απαγωγού αρτηριολίου¹⁷. Αναστέλλει την υπερπλασία των κυττάρων του μεσαγωγίου στο νεφρικό σπείραμα¹⁸. Η αδρενομεδουλίνη επίσης αυξάνει την απελευθέρωση της ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή¹⁹. Η παρατηρηθείσα στους ασθενείς μας στατιστικά σημαντική αύξηση της αδρενομεδουλίνης μετά την χορήγηση της λοσαρτάνης συμβάλλει σημαντικά στην βελτίω-

ση της μικρολευκωματινουρίας. Αυτό οφείλεται στο ότι η χορήγηση της λοσαρτάνης αίρει την ανταγωνιστική επίδραση της αγγειοτενσίνης II στις δράσεις της αδρενομεδουλίνης δημιουργώντας έτσι ευνοϊκές αιμοδυναμικές μεταβολές στο νεφρικό σπείρωμα. Η αύξηση των επιπέδων της αδρενομεδουλίνης οφείλεται πιθανώς είτε σε απ' ευθείας δράση της λοσαρτάνης στο αγγειακό ενδοθήλιο είτε σε έμμεσο μηχανισμό, μέσω άρσης των ανταγωνιστικών προς την αδρενομεδουλίνη δράσεων της αγγειοτενσίνης II.

Συμπέρασμα

Συμπεραίνεται λοιπόν ότι η λοσαρτάνη βελτιώνει την μικρολευκωματινουρία των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 α) ελαττώνοντας με απ' ευθείας δράση την αγγειοσύσπαση του απαγωγού αρτηριολίου και β) αυξάνοντας τα επίπεδα της αδρενομεδουλίνης τα οποία προκαλούν περαιτέρω μείωση της ενδοσπειραματικής τριχοειδικής πίεσης τόσο μέσω αγγειοδιαστολής του προσαγωγού και απαγωγού αρτηριολίου όσο και μέσω της υποστροφής της υπερχλασσίας των κυττάρων του μεσαγγείου.

Summary

Kaltsas T, Tsiotsia E, Eythimiou E, Papadopoulou F, Koliakos G. Adrenomedullin levels and microalbuminuria after treatment with losartan in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Hellen Diabetol* 2002; 1: 50 - 54.

The objectives of this study were to evaluate the effects of the angiotensin II receptor blockade, losartan, on microalbuminuria and on plasma concentrations of adrenomedullin in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. We investigated 14 type 2 diabetic patients (8 male and 7 females), age 42-74 years (mean 62 ± 2.3 SEM) and duration of the disease from 2-25 years (mean 11.3 ± 2.5 SEM) with microalbuminuria. Seven patients received losartan, 50 mgr daily for three months while the other seven patients was served as control group. Microalbuminuria (Bayer DCA 2000 desktop system), HbA_{1c}, serum glucose, lipid profile, renal function and adrenomedullin levels were determined in all patients before and after treatment. At the end of treatment only the patients who received losartan had lower levels of microalbuminuria (43.0 ± 14.6 vs 72.6 ± 19.8 mg/l, $p < 0.05$), lower diastolic blood pressure (82.8 ± 2.8 vs 90.0 ± 30 mmHg, $p < 0.05$) and higher adrenomedullin levels (218.6 ± 28.2 vs 89.6 ± 19.1 pg/ml, $p < 0.05$) while the other measured parameters were not changed. No

change in any parameter was found in the control group. Our results indicate that a three-month's course of losartan significantly reduces microalbuminuria and increases adrenomedullin levels in type 2 diabetic patients with microalbuminuria.

Βιβλιογραφία

1. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 553-560.
2. Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, Shimada K, Ishimitsu T, Takamiya M, Kangawa K, Matsuo H, Eto T, Omae T, et al. Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. *Hypertension* 1994; 24: 600-604.
3. Schell DA, Vari R, Samson WK. Adrenomedullin: A newly discovered hormone controlling fluid and electrolyte homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 1996; 7: 7-13.
4. Samson WK, Murphy T, Schell DA. A novel vasoactive peptide, adrenomedullin, inhibits pituitary adrenocorticotropin release. *Endocrinology* 1995; 136: 2349-2352.
5. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Kenn H, Fitzgerald AP and Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 736-741.
6. *British Diabetic Association King's Fund*. Counting the Cost: The real impact of non insulin dependent diabetes, 1996.
7. Poulsen PL, Mogensen CE. Clinical evaluation of a test for immediate and quantitative determination of urinary albumin-to-creatinine ratio. A brief report. *Diabetes Care* 1998; 21: 97-98.
8. Καραμήτσος Δ. Διαβητολογία. Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη. Ιατρικές εκδόσεις Σιώκης, Θεσσαλονίκη 2000.
9. Keen H, Chlouverakis Ch. An immunoassay method for urinary albumin at low concentrations. *Lancet* 1963; I: 913-914.
10. Schmitz A, Christensen T, Moller A, Mogensen CE. Kidney function and cardiovascular risk factors in NIDDM with microalbuminuria. *J Intern Med* 1990; 228: 347-352.
11. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360.
12. Mogensen CE, Damsgaard EM, Froland A, Nielsen S, de Fine Olivarius N, Schmitz A. Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes. *Clin Nephrol* 1992; Suppl 1: S28-S39.
13. Crandall SP, Appel GB. Detection and management of early diabetic nephropathy. *Trends Endocrinol Metab* 1993, 4: 232-237.
14. Dahl-Jorgensen K, Bjoro T, Kierulf P, Sandvik L, Bangstad HJ, Hanssen KF. Long-term glycemic control and kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus.

- Kidney Int 1992; 41: 920-923.
15. *Marre M.* Microalbuminuria and ACE inhibition in non-hypertensive diabetics. *J Diabet Complications* 1990; 4: 84-85.
 16. *Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P and Jacobson HR.* Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324: 78-84.
 17. *Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, Suzuki E, Ikenouchi H, Kohmoto O, Kimura K, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, et al.* Mechanisms of adrenomedullin-induced vasodilation in the rat kidney. *Hypertension* 1995; 25: 790-795.
 18. *Segawa K, Minami K, Sata T, Kuroiwa A, Shigematsu A.* Inhibitory effect of adrenomedullin on rat mesangial cell mitogenesis. *Nephron* 1996; 74: 577-579.
 19. *Jensen BL, Kramer BK, Kurtz A.* Adrenomedullin stimulates renin release and renin mRNA in mouse juxtaglomerular granular cells. *Hypertension* 1997; 29: 1148-1155.

Λέξεις κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
Μικρολευκωματινουρία
Αδρενομεδουλίνη
Λοσαρτάνη

Key Words:

Diabetes mellitus type 2
Microalbuminuria
Adrenomedullin
Losartan