

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie²Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Adrenomedullina w nadciśnieniu tętniczym i innych chorobach układu sercowo-naczyniowego

Adrenomedullin in Hypertension and Other Diseases of Cardiovascular System

Summary

Adrenomedullin was originally isolated from pheochromocytoma cells, but it is also produced and secreted by cardiovascular system, including heart, lung, aorta, vascular smooth muscle cells and endothelial cells. It is a potent vasodilator peptide consisting of 52 amino acids and it belongs to the calcitonin gene-related peptide (CGRP) superfamily. ADM receptors have always been closely associated with receptors for the related peptide CGRP, but there are receptors with higher affinity for ADM than CGRP. ADM have been shown to elevate cAMP levels in various tissue and cells. Moreover, it has also been shown that ADM dilates regional vascular bed not only in cAMP-dependent mechanism but also an NO/cGMP mechanism may be involved in. Plasma ADM levels are typically in the lower picomolar range in normal humans, and there are many factors that increase its levels. The role of ADM in the cardiovascular and endocrine regulation hasn't been fully elucidated yet. It is clear, however, that exogenous ADM has powerful vasodilator and natriuretic actions. ADM levels are increased in patients with hypertension, renal disease and heart failure in proportion to the clinical severity of these disorders. Moreover, it has been reported that ADM may play a role in the pathogenesis of essential and secondary hypertension characterized by excessive catecholamine and aldosterone secretion.

key words: adrenomedullin, hypertension, biological activity, cardiovascular diseases

Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 2, pages 105–114.

Budowa, synteza, stężenie, unieczynnianie

Adrenomedullina (ADM) jest białkiem składającym się z 52 aminokwasów, odkrytym przez Kitamurę i wsp. w 1993 r. w komórkach guza chromochłonnego nadnerczy [1]. W swojej budowie zawiera strukturę pierścieniową utworzoną przez mostek dwusiarczkowy oraz resztę amidową przyłączoną do tyrozyny na końcu karboksylowym. Wykazuje podobieństwo do peptydu związanego z genem kalcytoniny — CGRP (*calcitonine gene related peptide*) — oraz do amyliny, posiadających strukturę pierścieniową i resztę amidową na końcu karboksylowym. Z tego powodu ADM została włączona do rodziny białek związanych z kalcytoniną, CGRP i amyliną.

Adrenomedullina powstaje z preproadrenomedulliny zbudowanej ze 185 aminokwasów i zawierającej 21-aminokwasowe białko sygnałowe [2, 3].

Z preproadrenomedulliny powstaje następnie proadrenomedullina, prekursor omawianego hormonu. Gen kodujący preproadrenomedullinę znajduje się w pojedynczym *loci* na chromosomie 11 i składa się z 4 egzonów i 3 intronów [4]. Ekspresję genu ADM wykazano w wielu tkankach organizmu, największą w komórkach śródbłonna i komórkach mięśni gładkich naczyń [5, 6]. Pozwoliło to zaliczyć ADM, między innymi obok tlenu azotu i endoteliny, do substancji biologicznie czynnych wydzielanych przez śródbłonek. Wysokie stężenie ADM stwierdzono także w innych tkankach (tab. I). Za pomocą metody immunocytochemicznej wykazano obecność tego hormonu w liniach komórkowych pochodzących z guzów nowotworowych, między innymi raka płuc [6]. Wykazano, że w warunkach fizjologicznych stężenie ADM w osoczu u ludzi mieści się w szerokim zakresie 1–10 pmol/l i w większości badań nie przekracza wartości 2–3,5 pmol/l. Nie

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz
Instytut Kardiologii
Klinika Nadciśnienia Tętniczego
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa
tel.: (027) 226-43-39, faks: (027) 226-45-19


 Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428-5851

Tabela I. Miejsca syntezy adrenomedulliny**Table I.** Tissues that have been found to synthesize adrenomedullin

Miejsca syntezy adrenomedulliny
Śródbłonek naczyń
Komórki mięśni gładkich naczyń
Kora i rdzeń nadnerczy
Płuca
Serce — kardiomiocyty przedsionków i komór
Mózg — pień mózgu i podwzgórze (jądro nadkomorowe i przykomorowe)
Nerki — kłębuszki i kanaliki
Śledziona
Jelito cienkie
Przysadka
Trzustka
Tarczycza
Jajniki

stwierdza się istotnych różnic w stężeniu ADM w zależności od wieku oraz płci [7]. Biologiczny okres półtrwania omawianego białka wynosi 22,0 min, zaś objętość dystrybucji 880 ml/kg [8]. Główny udział w unieczynianiu ADM mają metaloproteinaza oraz aminopeptydaza, które powodują jej rozpad na mniejsze fragmenty [9]. Uważa się, że głównym miejscem unieczyniania ADM są płuca [10].

Adrenomedullina krążąca we krwi to głównie postać z resztą glicyny na karboksylowym końcu czą-

steczki. Uważa się ją za postać pośrednią, określaną również jako formę niedojrzałą, powstałą bezpośrednio z preproadrenomedulliny [11]. Natomiast dojrzała postać ADM jest wytwarzana poprzez reakcje tworzenia wiązania amidowego na węglu końcowym cząsteczki. Krążąca we krwi ADM składa się z dwóch frakcji — dojrzałej i niedojrzałej, ale biologiczna aktywność jest zależna tylko od postaci dojrzałej [12]. Metody używane do oznaczania stężenia ADM w osoczu określają całkowite stężenie ADM w osoczu. Ostatnio wykazano w surowicy obecność białka wiążącego adrenomedullinę (AMBP-1, *adrenomedullin binding protein-1*), które może mieć wpływ na aktywność biologiczną ADM [13]. Poza osoczem, ADM oznaczano w płynie mózgowo-rdzeniowym, moczu, ślinie, pocie, płynie owodniowym, krwi z żyły pępowinowej [14].

Regulacja wytwarzania i sekrecji adrenomedulliny

Kangawa i wsp. oraz inni autorzy wykazali wpływ wielu czynników na syntezę ADM i jej wydzielanie przez komórki śródbłonna i komórki mięśni gładkich, uważanych za główne miejsce produkcji hormonu (tab. II). Wzrost ekspresji genu i syntezy ADM w makrofagach powodują ponadto lipopolisacharydy, interferon, czynnik martwicy guza (TNF- α , *tumour necrosis factor*). Cytokiny o działaniu prozapalnym powodują wzrost syntezy ADM w komórkach mięśni gładkich naczyń. Wykazano, że TNF- α oraz interleukina β zwiększają zawartość mRNA dla ADM w komórkach mięśni gładkich oraz w komórkach

Tabela II. Efekty działania adrenomedulliny**Table II.** Biological effects of adrenomedullin

Płytki krwi	↑ cAMP
Naczynia krwionośne	Rozkurcz Zahamowanie wydzielania endoteliny Zahamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń Pobudzenie syntezy tlenku azotu
Nerki	Działanie diuretyczne i natriuretyczne
Płuca	Rozkurcz naczyń krążenia płucnego Rozkurcz oskrzeli poprzez hamowanie działania acetylocholino i histaminy, działanie przeciwzapalne
Nadnercza	Zahamowanie wydzielania aldosteronu zależne od potasu i angiotensyny II
Ośrodkowy układ nerwowy	↓ zapotrzebowania na sól oraz przyjmowania wody
Przysadka	Zahamowanie wydzielania adrenokortykotropiny oraz wazopresyny
Trzustka	Zahamowanie wydzielania insuliny
Układ kostny	Regulacja metabolizmu kostnego oraz procesów mineralizacji
Przewód pokarmowy	Regulacja czynności żołądka, działanie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne

śródbłonka. Efekt ten jest prawdopodobnie zależny od aktywacji syntazy tlenku azotu (NO). Wykazano bowiem, że NO bezpośrednio wpływa na ekspresję mRNA ADM. Z tego powodu adrenomedullina została zaliczona razem z interleukiną 8 oraz prozapalną interleukiną 1 α wytwarzaną przez makrofagi do grupy produktów genu, które są bezpośrednio aktywowane przez NO i cytokiny [15–17].

Opierając się na wynikach badań eksperymentalnych oraz klinicznych, poznano wiele czynników wpływających na syntezę i sekrecję ADM. Większość badań wskazuje na zależność między wysokością ciśnienia tętniczego a stężeniem ADM we krwi [18]. Należy podkreślić wpływ różnych substancji hormonalnie czynnych na syntezę ADM. Wykazano, że hormony tarczycy podwyższają stężenie ADM w osoczu oraz powodują wzrost mRNA ADM w tkance płucnej [19]. Istnieją dowody świadczące o tym, że androgeny również powodują wzrost syntazy ADM [20]. Glikokortykosteroidy biorą udział w regulacji jej syntazy, powodując spadek jej wytwarzania [21]. Stwierdzono również, że siły ścinające wywierane przez strumień krwi przyczyniają się do wzrostu ekspresji mRNA ADM w komórkach mięśni gładkich naczyń oraz w kardiomiocytach.

Wykazano ponadto działanie innych czynników, wpływających na wzrost syntazy tego hormonu.

I tak u zdrowych osób obserwowano wzrost stężenia ADM oraz noradrenaliny w osoczu pod wpływem wysiłku fizycznego. Największe stężenia tego hormonu w osoczu podczas wysiłku wykazywały ujemną zależność ze zmianami skurczowego ciśnienia tętniczego [22].

Z przytoczonych danych wynika, że regulację syntazy i wydzielania ADM są bardzo złożone. Jak dotąd, nie wyjaśniono w pełni, jakie mechanizmy są odpowiedzialne za wzrost syntazy i wydzielania omawianego hormonu w warunkach fizjologicznych.

Adrenomedullina wpływa na serce poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego w wyniku działania diuretycznego oraz zmniejszenie obciążenia następczego, wynikającego z rozszerzenia tętniczek i zmniejszenia całkowitego oporu obwodowego. W badaniu Kobayashiego i wsp. wykazano dodatnią korelację między stężeniem ADM w osoczu a częstością akcji serca oraz wysokością ciśnienia w prawym przedsionku. Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że wołemia oraz stopień aktywacji układu współczulnego istotnie wpływają na wydzielanie omawianego hormonu [23]. W badaniach tych wykazano również zależność między stężeniem ADM w osoczu a średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej oraz ciśnieniem zaklinowania. Wyniki tych badań sugerują udział zmian ciśnienia w krąże-

niu płucnym oraz w lewym przedsionku serca w regulacji syntazy ADM.

Działanie adrenomedulliny na poziomie komórkowym

Najlepiej poznanym receptorem dla ADM jest receptor o budowie podobnej do receptora kalcytoniny powodujący aktywację białka G, określane w skrócie CRLR (*calcitonin receptor like receptor*) [24].

Ostatnio zidentyfikowano białka określane w skrócie jako RAMP (*receptor activity modifying protein*) — RAMP 1, RAMP 2, RAMP 3 — modyfikujące aktywność CRLR [25]. Białka te decydują o specyficzności receptorów CRLR, które mogą działać wtedy zależnie od rodzaju tego białka jako receptory dla CGRP lub ADM. Typ 1 białka modyfikującego (RAMP) znajduje się głównie w mózgu, grasicy, śledzionie oraz tkance tłuszczowej; typ 2 — w płucach, aorticie i tkance tłuszczowej; typ 3 jest obecny głównie w nerkach i płucach. Białka modyfikujące typu 2 oraz typu 3 umożliwiają transport CRLR do błony komórkowej i przekształcenie go w pełni aktywny receptor ADM, natomiast RAMP 1 powoduje powstanie receptora dla CGRP [26]. Owji i wsp. wykazali w sercu i płucach największą gęstość receptorów zdolnych do wiązania ADM [27].

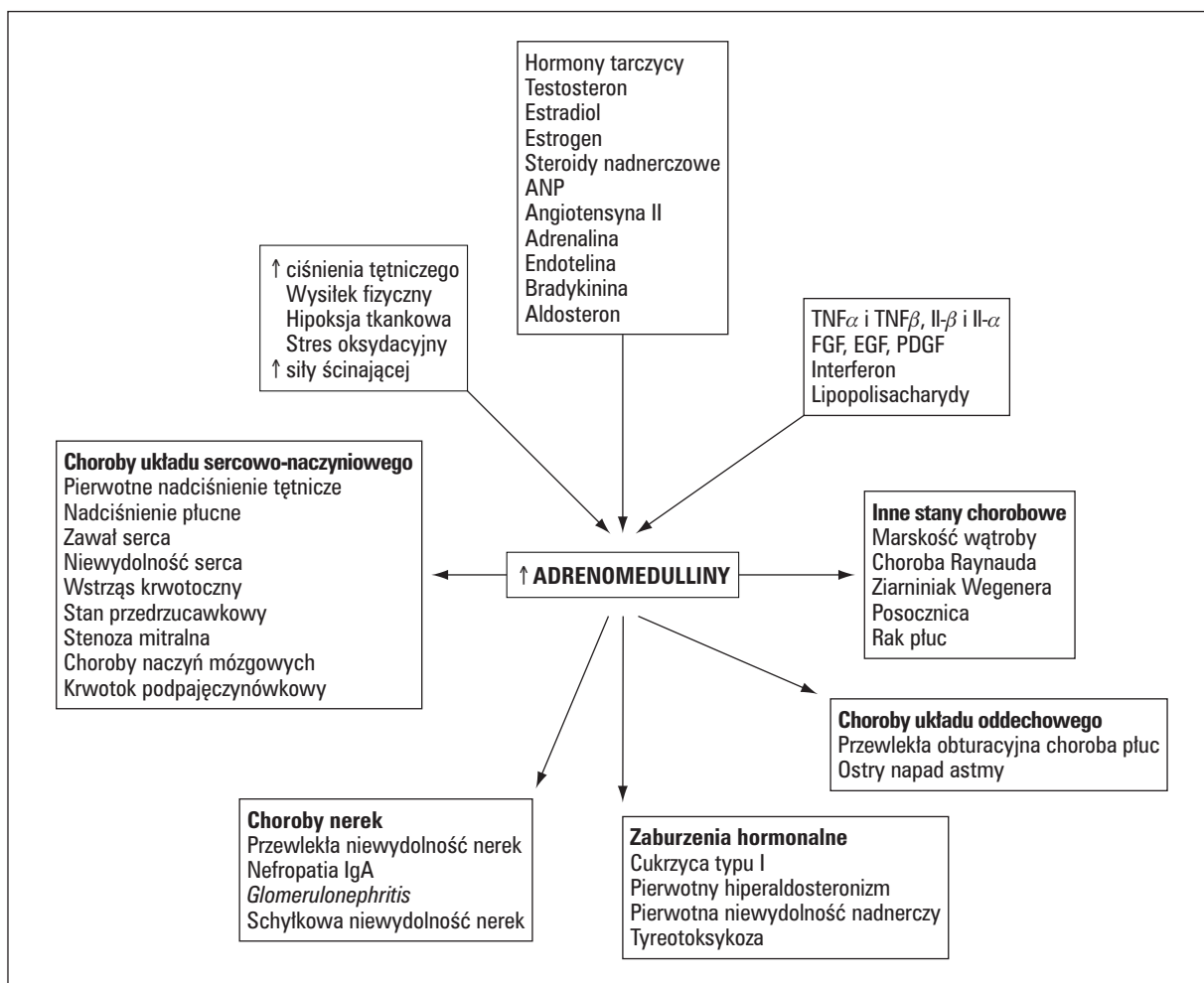
Adrenomedullina poprzez wpływ na receptory CGRP obecne w komórce mięśni gładkich powoduje wzrost cAMP. Efekt ten jest hamowany kompetytywnie przez substancję białkową będącą antagonistą receptora CGRP, określaną jako CGRP (8–37) [28].

W hodowlach komórek śródbłonka synteza cAMP pod wpływem ADM nie jest hamowana przez CGRP (8–37), co dowodzi istnienia bardziej specyficznych receptorów dla omawianego hormonu niż dla CGRP [29].

Badania wykazują, że efekty biologiczne wywierane przez ADM mogą również zależeć od NO. Efekt naczyniorozszerzający ADM jest hamowany poprzez blokowanie syntazy tlenku azotu (NOS, *nitric oxide synthase*) przez jej inhibitor L-NAME. Wskazuje to na udział NO w działaniu tego hormonu [30].

Wpływ adrenomedulliny na komórki śródbłonka naczyń

Adrenomedullina hamuje sekrecję endoteliny-1 wytwarzanej w śródbłonku ściany naczyń oraz proliferację komórek mięśni gładkich naczyń. Wywiera hamujące działanie na syntezę endoteliny-1 stymulowanej przez trombinę i PDGF w miocytach naczyń w stężeniach znacznie przekraczających wartości



Rycina 1. Czynniki wpływające na wzrost stężenia adrenomedulliny i stany chorobowe przebiegające z podwyższonym stężeniem adrenomedulliny

Figure 1. Factors influencing adrenomedullin level and the diseases with increased adrenomedullin level

fizjologiczne [31]. Powstała hipoteza, że może ona również wpływać na syntezę endoteliny-1 w niektórych stanach chorobowych. Działając hamująco na syntezę endoteliny-1, ADM powstrzymuje również jej wpływ na migrację i proliferację komórek mięśni gładkich. Może to być również jeden z elementów złożonego działania wazodylatacyjnego hormonu [32]. Długotrwały wlew dożylny ADM powoduje regresję zmian naczyniowych o charakterze martwicy włókninowej u szczurów z doświadczalnie wywołanym nadciśnieniem złośliwym [33].

Wpływ adrenomedulliny na nerki

Za pomocą metody radioimmunoenzymatycznej z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych wykazano obecność ADM w nerkach w kanalikach dystalnych, kanalikach zbiorczych, komórkach śród-

łonka kłębuszków nerkowych, komórkach *mezangium*, komórkach aparatu przykłębuszkowego oraz w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych. U zdrowych osób stężenie tego hormonu w moczu jest znamienne wyższe niż w osoczu. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że nie stwierdzono korelacji między stężeniem ADM w osoczu a jej wydalaniem z moczem [34].

Podanie ADM do tętnicy nerkowej w dawkach niewywierających wyraźnego efektu hipotensyjnego powoduje wzrost nerkowego przepływu krwi oraz zwiększenie wydalania sodu z moczem, bez równoczesnych zmian frakcji filtracyjnej. Natomiast podanie ADM w wyższych dawkach, które mają istotny wpływ na ciśnienie tętnicze, wywołuje silny efekt diuretyczny i natriuretyczny oraz wzrost frakcji filtracyjnej i ilości wydalanego sodu z moczem. Efekt ten zależy jest od zmniejszenia reabsorpcji sodu w cewkach dystalnych. Działaniu wazodylatacyjnemu

oraz zwiększeniu diurezy towarzyszy wzrost wydalania cAMP z moczem i wzrost wytwarzania NO w nerkach, co sugeruje, że działanie to jest zależne od NO i cAMP [35–38].

Wykazano, że ADM działa antyproliferacyjnie na komórki mezangialne, hamuje apoptozę oraz migrację tych komórek. Ponadto może ona pełnić ochronną rolę antyproliferacyjną w stanach spowodowanych zapaleniem oraz wzrostem ciśnienia wewnątrzkomórkowego. W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na szczurach ADM hamuje migrację komórek *mezangium* wywołaną przez PDGF i angiotensynę II [39–41].

Wpływ adrenomedulliny na układ sercowo-naczyniowy

Adrenomedullina wywiera silne i długotrwałe działanie hipotensyjne. Badania Nakamury i wsp. wykazały, że efekt hipotensyjny utrzymuje się ponad 60 minut po podaniu dotętniczym [42]. Jak już wspomniano, podwyższa ona stężenie wewnątrzkomórkowego cAMP w mięśniach gładkich naczyń poprzez działanie na specyficzne receptory. Efekt wazodylatacyjny jest w dużym stopniu zależny również od NO. Te dwa mechanizmy działania ADM odgrywają główną rolę w obniżaniu oporu obwodowego [43–45].

Dotychczas ukazało się w piśmiennictwie kilka prac, w których przedstawiono wyniki badań dotyczących wpływu dożylniej infuzji ADM na ciśnienie tętnicze u zdrowych osób. W jednym z badań podawano ją dożylnie w czasie 90 minut w dawkach 0,3 oraz 1,3 pmol/kg/min dziewięciu zdrowym osobom, stwierdzając obniżenie ciśnienia skurczowego o około 11 mm Hg, rozkurczowego o około 6 mm Hg oraz średniego ciśnienia tętniczego o około 8 mm Hg, któremu nie towarzyszyło odruchowe przyspieszenie częstości akcji serca. Nie obserwowano w tym czasie zmian aktywności reninowej osocza, stężenia noradrenaliny i adrenaliny w osoczu, jak również zmian w objętości moczu i wydalaniu sodu oraz kreatyniny z moczem. Wskazuje to, że w zakresie powyższych dawek ADM wywierała efekt hipotensyjny, któremu nie towarzyszyły zmiany aktywności układu współczulnego, układu renina-angiotensyna-aldosteron ani wzrost diurezy i natriurezy [46].

Meeran i wsp. podawali ADM w dawkach 3,2–13,4 pmol/kg/min zdrowym ochotnikom. Stwierdzono obniżenie ciśnienia rozkurczowego i przyspieszenie częstości akcji serca, bez istotnych zmian ciśnienia skurczowego [8].

Cockroft i wsp. podawali ADM w dawkach 0,3–30 pmol/min i zaobserwowali znamienny wzrost przepływu krwi w tętnicy ramiennej. Stwierdzono

również jej zdolność do rozszerzania naczyń żylnych w obrębie dłoni, których skurcz był wywołany podaniem noradrenaliny [47].

Ponadto stwierdzono, że omawiany hormon wywiera wpływ na układ sercowo-naczyniowy na drodze ośrodkowej. Adrenomedullina podana do ośrodkowego układu nerwowego powoduje przyspieszenie czynności serca i wzrost ciśnienia tętniczego. Efekty te są znoszone przez podanie antagonistów ADM [CGRP (8–37) i ADM (22–52)]. Wyrażające się wzrostem ciśnienia działanie ośrodkowe może mieć znaczenie kompensacyjne, na przykład w czasie wstrząsu septycznego. Pełne poznanie mechanizmów, na drodze których ADM uczestniczy w regulacji ciśnienia tętniczego, oraz ich roli w stanach chorobowych wymaga jednak dalszych badań [48,49].

Jak już wspomniano, ADM wpływa bezpośrednio lub pośrednio na nerki przez receptory znajdujące się w ośrodkowym układzie nerwowym. W warunkach doświadczalnych jej podanie do komór mózgu powoduje zmniejszenie apetytu (a co za tym idzie — ilości spożywanego sodu). Stwierdzono również wzrost objętości wydalanego moczu, co dowodzi, że efekt diuretyczny i natriuretyczny ADM może być częściowo zależny od jej działania ośrodkowego. Ponadto, działając na receptory w ośrodkowym układzie nerwowym, ADM powoduje wzrost aktywności współczulnego układu nerwowego. Na tej drodze uczestniczy w inotropowym dodatnim działaniu na serce oraz kontroli wydalania sodu przez nerki. Inotropowy dodatni efekt działania ADM na mięsień sercowy zależy od uwolnienia jonów wapnia z puli wewnątrzkomórkowej, aktywacji kinazy białka C oraz wzrostu napływu jonów wapnia do komórki poprzez kanały L [50, 51].

Wykazano również, że ADM hamuje migrację komórek stymulowaną działaniem angiotensyny II. W komórkach mięśnia sercowego powoduje ona hamowanie proliferacji komórek oraz zapobiega rozwojowi przerostu mięśnia sercowego [52].

Nadciśnienie tętnicze pierwotne

Na przestrzeni ostatnich lat kontynuuje się badania kliniczne, mające na celu określenie stężenia ADM w osoczu u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

W większości dotychczasowych badań wykazano podwyższone stężenie ADM w osoczu w porównaniu z osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [46, 53–55]. Interesujące są również obserwacje badaczy japońskich, którzy stwierdzili u chorych z nadciśnieniem pierwotnym podwyższone stężenie w osoczu zarówno pośredniej, jak i doj-

rzalej formy ADM w porównaniu z grupą osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia [56].

Na podkreślenie zasługuje, że obserwowano związek stężenia hormonu we krwi nie tylko z wysokością ciśnienia tętniczego, ale również ze stopniem zaawansowania powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego.

Badania Sumimoto i wsp. wskazują na wyższe stężenie ADM w osoczu u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym przerostem mięśnia lewej komory serca w porównaniu z pacjentami bez przerostu. Autorzy odnotowali dodatnią korelację między stężeniem hormonu we krwi a grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej ocenianej metodą ultrasonograficzną [57]. Nie stwierdzono natomiast zależności między stężeniem ADM w osoczu a aktywnością reninową osocza, stężeniem adrenaliny i noradrenaliny w osoczu [57].

Dotychczasowe wyniki badań nad wpływem obciążenia sodem na stężenie ADM we krwi nie są jednoznaczne. Ishimitsu i wsp. nie obserwowali zmian w stężeniu omawianego hormonu we krwi zarówno pod wpływem ostrego obciążenia ładunkiem sodu, jak i podczas długotrwałego stosowania diety wysokosodowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [58]. Natomiast badania Cuzzola i wsp. wykazały związek między stężeniem ADM ocenianym w moczu a zawartością sodu w diecie u chorych z tą postacią nadciśnienia [59].

Na odnotowanie zasługują również rodzime badania oceniające stężenie ADM w osoczu u chorych z nadciśnieniem pierwotnym.

Halawa wykazał, że stężenie ADM w osoczu jest znamienne wyższe jedynie u chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami z łagodną i umiarkowaną postacią nadciśnienia oraz osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia [60]. Znamienny wzrost stężenia hormonu w osoczu obserwowano ponadto u pacjentów z nadciśnieniem złośliwym. W tej grupie chorych stężenie ADM w osoczu korelowało dodatnio z aktywnością reninową osocza. Stwierdzono, że stężenie ADM w osoczu koreluje dodatnio ze stężeniem ANP i noradrenaliny w osoczu u pacjentów z nadciśnieniem współistniejącym z przewlekłą niewydolnością serca [61].

W badaniach własnych obejmujących 100 chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym wykazano znamienne podwyższone stężenie ADM w osoczu w porównaniu z osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Stwierdzono ponadto dodatnią korelację między jej stężeniem w osoczu a średnimi wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w ciągu całej doby na podstawie 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętnicze-

go oraz ujemną korelację między stężeniem ADM w osoczu a wskaźnikiem masy lewej komory serca. Nie zaobserwowano natomiast znamiennej zależności między stężeniem hormonu w osoczu a aktywnością reninową osocza, stężeniem angiotensyny II, jak również adrenaliny i noradrenaliny w osoczu.

Aktualny stan wiedzy nie pozwala na jednoznaczne określenie roli ADM w wieloczynnikowej patogenezie nadciśnienia pierwotnego. Wzrost wydzielania omawianego hormonu jest prawdopodobnie zjawiskiem wtórnym do istniejącego nadciśnienia tętniczego i może stanowić jeden z czynników przeciwdziałających aktywacji procesów wazokonstrykcyjnych i mitogennych, obserwowanych u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Warto również wspomnieć o potencjalnej roli ADM w patogenezie nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży w stanie przedrzucawkowym [62]. Ulman i wsp. stwierdzili znamienne ujemną korelację między stężeniem ADM w osoczu a wartościami skurczowego, rozkurczowego oraz średniego ciśnienia tętniczego w tej grupie chorych. Ponadto stwierdzono znamienne dodatnią zależność między jej stężeniem w płynie owodniowym a wysokością rozkurczowego ciśnienia tętniczego u matki. Autorzy wysunęli wniosek, że może to pośrednio świadczyć o postulowanej roli ADM w patogenezie podwyższonego ciśnienia tętniczego w stanie przedrzucawkowym [63].

Guz chromochłonny

Chociaż ADM wykryto w tkance guza chromochłonnego, Minami i wsp. nie stwierdzili wzrostu stężenia ADM w osoczu u chorych z *pheochromocytoma* zarówno w okresie napadowych wzrostów ciśnienia przebiegających ze wzrostem stężenia adrenaliny i noradrenaliny w osoczu, jak i w okresie między napadami [64]. Ostatnio ci sami autorzy określili stężenie ADM we krwi żyłnej uzyskanej podczas cewnikowania żył nadnerczowych, oznaczając zarówno formę pośrednią, jak i postać dojrzałą. Nie stwierdzono istotnych różnic w całkowitym stężeniu ADM oraz jej postaci pośredniej i dojrzałej w osoczu krwi żyłnej po stronie guza chromochłonnego w porównaniu ze stroną przeciwną. Badania te, mimo że zostały przeprowadzone w nielicznej grupie chorych, zasługują na uwagę, ponieważ nie potwierdzają zwiększonego wytwarzania ADM przez tkankę guza chromochłonnego [64].

W badaniach własnych również nie stwierdzono podwyższonego stężenia ADM w osoczu w grupie chorych z guzem chromochłonnym w porównaniu z osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego.

W przeciwieństwie do przytoczonych wyżej badań, Letizia i wsp. stwierdzili jednak wyższe stężenia ADM w osoczu u chorych z *pheochromocytoma* w porównaniu z chorymi z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Ponadto stwierdzono znamienne dodatnią korelację między stężeniem ADM a stężeniem noradrenaliny w osoczu. Po chirurgicznym usunięciu guza stężenia ADM w osoczu istotnie się obniżyły [65]. Jak widać, wyniki badań oceniających stężenie hormonu w osoczu u chorych z *pheochromocytoma* nie są jednoznaczne, a jedną z przyczyn mogą być różnice aktywności hormonalnej guza chromochłonnego.

Pierwotny aldosteronizm

Za pomocą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*) wykryto obecność mRNA ADM w komórkach gruczolaka nadnerczy wytwarzającego aldosteron. Ponadto w komórkach tych wykazano obecność specyficznej monoooksydazy, powodującej powstawanie dojrzałej postaci ADM oraz specyficznych receptorów dla ADM. Godne odnotowania są wyniki badań wskazujące na istnienie zależności między wydzielaniem ADM i aldosteronu [66].

To odkrycie może mieć duże znaczenie w świetle badań wskazujących na wpływ aldosteronu na mięsień sercowy.

Wyniki dotychczasowych badań doświadczalnych również wskazywały na istnienie związku między aldosteronem a ADM. Wykazano bowiem stymulujący wpływ aldosteronu na ekspresję genu preproadrenomedulliny oraz syntezę ADM. W badaniach tych wartości stężeń aldosteronu w surowicy znacznie przekraczały jednak wartości stężeń fizjologicznych. Z kolei w badaniach *in vitro* ADM powodowała zahamowanie syntezy aldosteronu stymulowanej angiotensyną II. Takiego wpływu ADM na wydzielanie aldosteronu nie obserwowano w warunkach podstawowych [67].

W badaniach własnych zaobserwowano wyższe stężenia ADM w osoczu u chorych z pierwotnym aldosteronizmem w porównaniu z chorymi z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Nie stwierdzono jednak istotnych różnic w stężeniu ADM w zależności od postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu — gruczolaka nadnerczy oraz pierwotnego przerostu nadnerczy. Po operacyjnym usunięciu gruczolaka nadnerczy nie obserwowano jednak obniżenia stężenia ADM w osoczu. Należy pamiętać, że normalizacja stężenia hormonu następuje po dłuższym czasie od zabiegu, zwłaszcza że do normalizacji ciśnienia tętniczego dochodzi w różnych odstępach czasu.

Wyrażono pogląd, że wzrost wytwarzania ADM u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem

może przeciwstawiać się wzrostowi ciśnienia oraz retencji płynów u tych chorych. Można też przypuszczać, że ADM wywiera działanie ochronne na układ sercowo-naczyniowy.

Zawał serca

Wyraźny wzrost stężenia ADM w osoczu obserwowano w ostrej fazie zawału serca. Taki wzrost utrzymywał się przez około 3 tygodnie, a następnie stężenie ADM stopniowo się obniżało. W początkowej fazie zawału stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem hormonu w osoczu a ciśnieniem zaklinowania, ciśnieniem w tętnicy płucnej, ciśnieniem w prawym przedsionku i częstością akcji serca [23]. Stężenie ADM było wyższe u chorych, u których zawał serca był powikłany jego niewydolnością. W przeprowadzonych badaniach stężenie ADM w osoczu było znamienne wyższe niż u zdrowych ochotników. Stężenia ANP oraz ADM w osoczu pozostawały podwyższone u tych chorych przez kilka tygodni [23, 68].

W ostrym zawale serca w tej grupie chorych postulowanym miejscem syntezy ADM są uszkodzone kardiomiocyty. Kobayashi i wsp. badali zależność między stężeniem hormonu w osoczu a aktywnością fosfokinazy kreatyniny w osoczu [23]. Pomimo iż nie stwierdzono takiej zależności między najwyższymi wartościami ADM i fosfokinazy kreatyniny, nie można wykluczyć, że uszkodzone kardiomiocyty są źródłem podwyższonego stężenia ADM w osoczu.

Niewydolność serca

Stężenie ADM w osoczu, zarówno postaci pośredniej, jak i dojrzałej, wzrasta w prawokomorowej niewydolności serca. Wykazano ponadto znamienne korelację między ciśnieniem zaklinowania w tętnicy płucnej a stężeniem ADM w osoczu oraz ujemną korelację między stężeniem ADM a frakcją wyrzutową lewej komory serca [23]. Godne odnotowania są badania, w których porównywano odpowiedź na dożylnie podanie ADM u pacjentów z niewydolnością serca oraz u osób zdrowych. Częstość akcji serca wzrosła w obu grupach, aczkolwiek wzrost był mniej wyrażony u chorych z niewydolnością serca. Spadkowi ciśnienia towarzyszył w obu grupach znaczny wzrost częstości akcji serca [69].

Nishikimi i wsp. stwierdzili wyższe stężenia ADM w osoczu krwi pobranej z zatoki wieńcowej niż z aorty u chorych z dysfunkcją lewej komory serca. Wyniki tych badań potwierdzają przypuszczenia

o zwiększonym wydzielaniu tego hormonu do krążenia przez niewydolne serce. Dane te są również zgodne z poprzednimi doniesieniami w piśmiennictwie [70]. Ponadto stwierdzono, że przyspieszona czynność serca, trwająca kilkanaście minut, nie wpływa na stężenie ADM w osoczu krwi pobranej z zatoki wieńcowej i z aorty. W tym czasie stwierdzono jednak wzmożone uwalnianie ANP. Powyższe dane mogą świadczyć o odmiennej regulacji sekrecji ANP i ADM [71]. Po przynajmniej 14-dniowym leczeniu stwierdzono obniżenie stężenia ADM w osoczu [69].

U chorych z niewydolnością serca z grupy kontrolnej podanie ADM znacząco zwiększa wskaźnik sercowy oraz frakcję wyrzutową serca. Za wzrost wskaźnika sercowego może być odpowiedzialne rozszerzenie naczyń i obniżenie ciśnienia tętniczego, obserwowane po podaniu ADM. Wyniki ostatnich badań wykazały dużą gęstość receptorów ADM w komorach serca [26]. Stwierdzono również, że ADM powoduje wzrost uwalniania cAMP w obrębie serca. Szokodi i wsp. wykazali także niezależne od cAMP działanie ADM na mięsień sercowy [44]. Dane te mogą sugerować, że wpływ ADM na wskaźnik sercowy i frakcję wyrzutową serca jest spowodowany nie tylko zmniejszeniem obciążenia następczego serca, ale również bezpośrednim działaniem inotropowym dodatnim.

W końcu należy dodać, że najwyższe stężenie ADM w osoczu obserwowano u chorych ze wstrząsem septycznym. Uważa się, że jej stężenie w osoczu u tych chorych może być współodpowiedzialne za spadek ciśnienia. Świadczy o tym występowanie znamienych korelacji między stężeniem ADM w osoczu a ciśnieniem tętniczym [72].

Podsumowując, należy stwierdzić, że ADM z racji swoich właściwości biologicznych może spełniać ważną rolę zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w wielu stanach patologicznych. Konieczne są jednak dalsze badania, które pozwolą bliżej określić udział tego hormonu w patogenezie innych chorób układu sercowo-naczyniowego.

Streszczenie

Adrenomedullina (ADM) jest białkiem składającym się z 52 aminokwasów, odkrytym przez Kitamurę i wsp. w 1993 r. w komórkach guza chromochłonnego nadnerczy. Wykazuje podobieństwo do peptydu związanego z genem kalcytoniny — CGRP (*calcitonine gene related peptide*) — oraz do amyliny, posia-

dających strukturę pierścieniową i resztę amidową na końcu karboksylowym. Największą ekspresję stwierdzono w komórkach śródbłonna i mięśni gładkich naczyń. Wykazano, że w warunkach fizjologicznych stężenie ADM w osoczu u ludzi mieści się w szerokim zakresie 1–10 pmol/l i w większości badań nie przekracza wartości 2–3,5 pmol/l. Dzięki badaniom eksperymentalnym oraz klinicznym poznano wiele czynników wpływających na syntezę i sekrecję ADM. Działając na komórki mięśni gładkich, ADM powoduje gromadzenie w nich cAMP. Badania wykazują, że efekty biologiczne wywierane przez ADM mogą również zależeć od tlenu azotu (NO). Najlepiej poznanym receptorem dla ADM jest receptor o budowie podobnej do receptora kalcytoniny — CRLR (*calcitonin receptor like receptor*). Adrenomedullina wywiera silne i długotrwałe działanie hipotensyjne oraz wywołuje silny efekt diuretyczny i natriuretyczny. W warunkach patologicznych stężenie adrenomedulliny jest podwyższone po zawale i w niewydolności serca, w chorobach nerek, nadciśnieniu pierwotnym oraz u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem.

słowa kluczowe: adrenomedullina, nadciśnienie tętnicze, właściwości biologiczne, choroby układu sercowo-naczyniowego

Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 2, strony 105–114.

Piśmiennictwo

1. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M. i wsp. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 192: 553–560.
2. Kitamura K., Sakata J., Kangawa K., Kojima M., Matsuo H., Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 194: 720–725.
3. Sakata J., Shimokubo T., Kitamura K. i wsp. Molecular cloning and biological activities of rat adrenomedullin, a hypotensive peptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 195: 921–927.
4. Ishimitsu T., Kojima M., Kangawa K. i wsp. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 203: 631–639.
5. Sugo S., Minamino N., Kangawa K. i wsp. Endothelial cells activity synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 201: 1160–1166.
6. Isumi Y., Shoji H., Sugo S. i wsp. Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells. *Endocrinology* 1998; 138: 288–290.
7. Lewis L.K., Smith M.W., Yandle T.G., Richards A.M., Nicholls M.G. Adrenomedullin (1–52) measured in human plasma by radioimmunoassay: plasma concentration, absorption, and storage. *Clin. Chem.* 1998; 44: 571–577.
8. Meeran K., O'Shea D., Upton P.D. i wsp. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but in-

- crease plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 95–100.
9. Lewis L.K., Smith M.W., Brennan S.O., Yandle T.G., Richards A.M., Nicholls M.G., Degradation of human adrenomedullin (1–52) by plasma membrane enzymes and identification of metabolites. *Peptides* 1997; 18: 733–739.
 10. Nikishimi T., Kitamura K., Saito Y. i wsp. Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. *Hypertension* 1994; 24: 600–604.
 11. Kitamura K., Kato J., Kawamoto M. i wsp. The intermediate form of glycine-extended adrenomedullin is the major circulating molecular form in human plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 244: 551–555.
 12. Hirayama N., Kitamura K., Imamura T. i wsp. Molecular forms of circulating adrenomedullin in patients with congestive heart failure. *J. Endocrinol.* 1999; 160: 297–303.
 13. Elsasser T.H., Kahl S., Martinez A., Montuega L., Pio R., Cuttitta F. Adrenomedullin binding protein in the plasma of multiple species: characterization by radioligand blotting. *Endocrinology* 1999; 140: 4908–4911.
 14. Hinson J.P., Kapas S., Smith D.M. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 138–167.
 15. Kuchinke W., Hart R.P., Jonakait G.M. Identification of mRNAs regulated by interferon-gamma in cultured rat astrocytes by PCR differential display. *Neuroimmunomodulation* 1995; 2: 347–355.
 16. Tkahashi K., Satoh F., Hara E. i wsp. Production and secretion of adrenomedullin from glial cell tumors and its effects on camp production. *Peptides* 1977; 18: 1117–1124.
 17. Zaks-Zilberman M., Salkowski C.A., Elsasser T., Cuttitta F., Vogel S.N. Induction of adrenomedullin mRNA and protein by lipopolysaccharide and paclitaxel (taxol) in murine macrophages. *Infect. Immun.* 1998; 66: 4669–4675.
 18. Tanaka M., Kitamura K., Ishizaka Y. i wsp. Plasma adrenomedullin in various disease and exercise-induced change in adrenomedullin in healthy subjects. *Intern. Med.* 1995; 34: 728–733.
 19. Murakami Y., Hattori Y., Taniyama M., Kitamura K., Kasai K. Adrenomedullin regulation by thyroid hormone in the rat. *Life Sci.* 1998; 63: L337–L342.
 20. Pewitt E.B., Haleem R., Wang Z. Adrenomedullin gene is abundantly expressed and directly regulated by androgen in the rat ventral prostate. *Endocrinology* 1999; 140: 2382–2386.
 21. Letizia C., Cerci S., Centanni M. i wsp. Circulating levels of adrenomedullin in patients with Addison's disease before and after corticosteroid treatment. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1998; 48: 145–148.
 22. Sakata J., Shimokubo T., Kitamura K. i wsp. Molecular cloning and biological activities of rat adrenomedullin, a hypotensive peptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 195: 921–927.
 23. Kobayashi K., Kitamura K., Hirayama N. i wsp. Increased plasma adrenomedullin in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1996; 131: 676–680.
 24. Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie Tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2000.
 25. Eto T., Kitamura K. Adrenomedullin and its role in renal disease. *Nephron* 2001; 89: 121–134.
 26. McLatchie L.M., Fraser N.J., Main M.J. i wsp. Ramps regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature* 1998; 393: 333–339.
 27. Owji A.A., Smith D.M., Coppock H.A. i wsp. An abundant and specific binding site for a novel vasodilator adrenomedullin in the rat. *Endocrinology* 1995; 136: 2127–2134.
 28. Nuki C., Kawasaki H., Kitamura K. i wsp. Vasodilator effect of adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in rat mesenteric vascular beds. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 196: 245–251.
 29. Ishizaka Y., Tanaka M., Kitamura K. i wsp. Adrenomedullin stimulates cyclic AMP formation in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 200: 642–646.
 30. Matsunaga K., Iwasaki T., Yonetani Y. i wsp. Nitric oxide-dependent hypotensive effects of adrenomedullin in rats. *Drug Dev. Res.* 1996; 37: 55–60.
 31. Yasunari K., Kohno M., Murakawa K., Yokokawa K., Horio T., Takeda T. Interaction between a phorbol ester and dopamine DA1 receptors on vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol.* 1993; 264: F24–F30.
 32. Kohno M., Kano H., Yokokawa K., Yasunari K., Takeda T. Inhibition of endothelin production by adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995; 25: 1185–1190.
 33. Mori Y., Nishikimi T., Kobayashi N., Ono H., Kangawa K., Matsuoka H. Long-term adrenomedullin infusion improves survival in malignant hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 40: 107–113.
 34. Sato K., Hirata Y., Imai T., Iwashina M., Marumo F. Characterization of immunoreactive adrenomedullin in human plasma and urine. *Life Sci.* 1995; 57: 189–194.
 35. Ebara T., Miura K., Okumura M. i wsp. Effects of adrenomedullin on renal hemodynamics and functions in dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 263: 69–73.
 36. Osajima A., Uezono U., Tamura M. i wsp. Adrenomedullin-sensitive receptors are preferentially expressed in cultured rat mesangial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 315: 319–325.
 37. Jougasaki M., Wei C.M., Aarhus L.L., Heublein D.M., Sandberg S.M., Burnett J.C. Renal localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptide. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: F657–F663.
 38. Hjelmqvist H., Keil R., Mathai M., Hubschle T., Gerstberger R. Vasodilation and glomerular binding of adrenomedullin in rabbit kidney are not CGRP receptor mediated. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: R716–R724.
 39. Kohno M., Yasunari K., Minami M. i wsp. Regulation of rat mesangial cell migration by platelet-derived growth factor, angiotensin II, and adrenomedullin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 2495–2502.
 40. Chini E.N., Choi E., Grande J.P., Burnett J.C., Dousa T.P. Adrenomedullin suppresses mitogenesis in rat mesangial cells via cAMP pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 215: 868–873.
 41. Michibata H., Mukoyama M., Tanaka I. i wsp. Autocrine/paracrine role of adrenomedullin in cultured endothelial and mesangial cells. *Kidney Int.* 1998; 53: 979–985.
 42. Nakamura M., Yoshida H., Makita S., Arakawa N., Niinuma H., Hiramori K. Potent and long-lasting vasodilatory effects of adrenomedullin in humans. Comparison between normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1214–1221.
 43. Eguchi S., Hirata Y., Iwasaki i wsp. Structure-activity relationship of adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Endocrinology* 1994; 135: 2454–2458.
 44. Szokodi I., Kinnunen P., Tavi P., Weckstrom M., Toth M., Ruskoaho H. Evidence for cAMP-independent mechanisms

- mediating the effects of adrenomedullin, a new inotropic peptide. *Circulation* 1998; 97: 1062–1070.
45. Eguchi S., Hirata Y., Kano H. i wsp. Specific receptors for adrenomedullin in cultured rat vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett.* 1994; 340: 226–230.
46. Charles C.J., Lainchbury J.G., Lewis L.K. i wsp. The role of adrenomedullin. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 166–173.
47. Cockcroft J.R., Noon J.P., Gardner-Medwin J., Bennett T. Haemodynamic effects of adrenomedullin in human resistance and capacitance vessels. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 44: 57–60.
48. Samson W.K., Murphy T.C., Resch Z.T. Central mechanism for the hypertensive effects of preproadrenomedullin-derived peptides in conscious rats. *Am. J. Physiol.* 1998; 43: R1505–R1509.
49. Saita M., Shimokawa A., Kunitake T. i wsp. Central actions of adrenomedullin on cardiovascular parameters and sympathetic outflow in conscious rats. *Am. J. Physiol.* 1998; 43: R979–R984.
50. Murphy T.C., Samson W.K. The novel vasoactive hormone, adrenomedullin, inhibits water drinking in the rat. *Endocrinology* 1995; 136: 2459–2463.
51. Samson W.K., Murphy T.C. Adrenomedullin inhibits salt appetite. *Endocrinology* 1997; 138: 613–616.
52. Rademaker M.T., Charles C.J., Richards A.M. i wsp. Beneficial hemodynamic and renal effects of adrenomedullin in an ovine model of heart failure. *Circulation* 1997; 96: 1983–1990.
53. Ishimitsu T., Nishikimi T., Saito Y. i wsp. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 2158–2161.
54. Cheung B., Leung R. Elevated plasma levels of human adrenomedullin in cardiovascular, respiratory, hepatic and renal disorders. *Clin. Sci.* 1997; 92: 59–62.
55. Kohno M., Hanehira T., Kano H. i wsp. Plasma adrenomedullin concentrations in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 102–107.
56. Nishikimi T., Horio T., Kohmoto Y. i wsp. Molecular forms of plasma and urinary adrenomedullin in normal, essential hypertension and chronic renal failure. *J. Hypertens.* 2001; 19: 765–773.
57. Sumimoto T., Nishikimi T., Mukai M. i wsp. Plasma adrenomedullin concentrations and cardiac and arterial hypertension in hypertension. *Hypertension* 1997; 30: 741–745.
58. Ishimitsu T., Nishikimi T., Matsuoka H. i wsp. Behaviour of adrenomedullin during acute and chronic salt loading in normotensive and hypertensive subjects. *Clin. Sci.* 1996; 91: 293–298.
59. Cuzzola F., Mallamaci F., Tripepi G. i wsp. Urinary adrenomedullin is related to ET-1 and salt intake in patients with mild essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 224–230.
60. Halawa B. Plasma adrenomedullin concentration in patients with essential hypertension. *Pol. Merk. Lek.* 1998; 5: 111–113.
61. Kita T., Kitamura K., Kuwasako K., Kawamoto M., Eto T. Short-term modulation of the renin-angiotensin system does not alter plasma adrenomedullin concentration in humans. *J. Hypertens.* 1998; 16: 2057–2062.
62. Ulman I., Irzyniec T., Kokot F., Więcek A., Poręba R. Does adrenomedullin play a role in the pathogenesis of arterial hypertension in preeclamptic women? *J. Hypertens.* 2001; 19: 42.
63. Ulman I., Kokot F., Irzyniec T. Adrenomedullin in physiological pregnancy and preeclampsia. *Aktuality v nefrologii* 2003/1.
64. Minami J., Nishikimi T., Todoroki M. i wsp. Source of plasma adrenomedullin in patients with pheochromocytoma. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 994–997.
65. Letizia C., De Toma G., Caliumi C. i wsp. Plasma adrenomedullin concentrations in patients with adrenal pheochromocytoma. *Horm. Metab. Res.* 2001; 33: 290–294.
66. Petrie C.M., Hillier C., Morton J.J., McMurray J. Adrenomedullin selectively inhibits angiotensin II-induced aldosterone secretion in humans. *J. Hypertens.* 2000; 18: 61–64.
67. Fallo F. Aldosterone-adrenomedullin; a new feedback regulation in blood vessels? *J. Hypertens.* 2002; 20: 1081–1082.
68. McAlpine H., Morton J., Leckie B., Rumly A., Gillen G., Dargie H. Neuroendocrine activation after myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1988; 60: 117–124.
69. Nagaya N., Satoh T., Nikishimi T. i wsp. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000; 101: 498–503.
70. Nishikimi T., Horio T., Sasaki T. i wsp. Cardiac production and secretion of adrenomedullin are increased in heart failure. *Hypertension* 1997; 30: 1369–1375.
71. Sugo S., Minamino N., Shoji H. i wsp. Endothelial cells activity synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 201: 1160–1166.
72. Nishio K., Akai Y., Murao Y. i wsp. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 953–957.