



FORMACIÓN CONTINUADA

Adrenomedulina: un nuevo péptido vasoactivo

A. Cases y J. Mora-Macía

Unidad de Hipertensión y Servicio de Nefrología. Hospital Clínic i Provincial. Universitat de Barcelona. IDIBAPS.* Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La adrenomedulina (ADM) es un nuevo péptido vasoactivo aislado originalmente a partir de feocromocitoma humano por Kitamura y cols. en 1993¹. La ADM muestra una homología del 27% con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sugiriendo que este péptido pertenece a la superfamilia de CGRP. Fisiopatológicamente, la adrenomedulina tiene un potente y prolongado efecto vasodilatador. Además posee efectos diurético y natriurético que están mediados por un aumento del filtrado glomerular y disminución de la reabsorción tubular de sodio a nivel distal². La distribución tisular y expresión génica de este factor es ubicua, y está especialmente presente en el sistema cardiovascular, riñón, pulmón y glándula suprarrenal³. Asimismo, la ADM se encuentra en plasma a concentraciones en el rango picomolar³, y sus niveles plasmáticos se hallan aumentados en diversas enfermedades tales como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca o la insuficiencia renal^{4,5}. Todo ello sugiere que la ADM juega un papel en la regulación de la presión arterial y del equilibrio hidroeléctrico.

ESTRUCTURA DE LA ADRENOMEDULINA Y SU GEN

La adrenomedulina es un péptido de 52 aminoácidos con un puente disulfuro que forma un anillo

de 6 residuos aminoácidos y una tirosina amidada en el extremo C-terminal¹. Su estructura es similar a la del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la amilina, y su composición de aminoácidos está altamente conservada entre especies. El precursor de la ADM humana (preproADM) tiene 185 aminoácidos⁶ y es procesado al péptido de 164 aminoácidos proadrenomedulina mediante escisión del péptido señal. La proadrenomedulina tiene dos péptidos vasoactivos, la ADM y el péptido N-terminal de proadrenomedulina (PAMP) en su porción N-terminal⁷. Recientemente se ha descrito que a partir de la proadrenomedulina se forma ADM-glicina, una forma intermedia de 53 aminoácidos, a partir del cual se forma la forma madura de ADM (péptido de 52 AA) mediante amidación enzimática⁸. El gen de la ADM humana, localizado en un único locus en el cromosoma 11, está formado por 4 exones y 3 intrones; el cuarto exon es el que codifica la forma madura de ADM. Existen múltiples sitios de ligado para la proteína-2 activadora (AP-2) y el facilitador regulado por AMP cíclico. El factor nuclear para interleukina-6 (NF-IL-6) y AP-2 participan en la regulación de la transcripción del gen⁹. Por ello, el aumento de ADM en situaciones de inflamación y daño tisular (como p.e. en el shock séptico) estaría mediada por NF-IL-6, mientras la elevación de los niveles plasmáticos en enfermedades cardiovasculares estaría mediada a través de la activación de la fosfolipasa C y proteinquinasa C, a través de la inducción de AP-2.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido subvencionado en parte gracias a las ayudas del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS 98/0550 y 00/0551).

Correspondencia: Dr. Aleix Cases
Servicio de Nefrología
Hospital Clínic
08036 Barcelona
E-mail acases@medicina.ub.es

DISTRIBUCIÓN Y SÍNTESIS DE ADM

La inmunoreactividad y expresión génica de ADM está ampliamente distribuida en tejidos, incluyendo la médula, córtex suprarrenal, riñón, pulmón, corazón, hipófisis anterior, tálamo e hipotálamo^{3,10,11}. A nivel renal se ha demostrado la presencia de ADM

en glomérulo, túbulo distal cortical y túbulo colector medular¹². Además, se ha detectado ADM en medios de cultivo de células endoteliales¹³, fibra muscular lisa vascular¹⁴, cardiomiocitos¹⁵ y células mesangiales¹⁶, sugiriendo que estas células del sistema cardiovascular y renal sintetizan y secretan este péptido. La ADM se sintetiza y secreta activamente por células endoteliales en cultivo, ya que se ha detectado ADM en medios de cultivo de células endoteliales procedentes de diversas especies animales y su secreción es casi comparable a la de endotelina-1¹³. La expresión de RNAm de ADM en células endoteliales en cultivo es a concentraciones 20-40 veces superiores a las de la glándula suprarrenal. La ADM también se sintetiza y secreta a partir de células musculares lisas vasculares en cultivo, aunque su secreción es menor a la de las células endoteliales¹⁴. Estudios *in vivo* en humanos han demostrado recientemente mayores niveles circulantes de ADM en vena que en arteria femoral, así como en seno coronario vs arteria aorta, sugiriendo que la vasculatura y el corazón producen y liberan ADM¹⁷.

Estudios *in vitro* en células endoteliales y fibra muscular lisa vascular han demostrado que algunas citoquinas, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α - β , interleuquina 1- α , - β y lipopolisacárido estimulan la producción y liberación de ADM¹⁸. La ADM podría jugar un papel en la vasodilatación e hipotensión asociados al shock endotóxico o la inflamación. Asimismo, hormonas circulantes, como los gluco- y mineralocorticoides, hormonas tiroideas, angiotensina II, noradrenalina, sustancia P, endotelina-1 y bradiquinina también estimulan la producción y secreción de ADM^{19,20}. Finalmente, se ha descrito que el estrés de cizallamiento (shear stress) aumenta la expresión de RNAm de ADM de forma tiempo e intensidad-dependiente en cultivos de célula endotelial de cordón umbilical humano²¹, aunque se han descrito resultados opuestos en otro estudio realizado en cultivos de células endoteliales de aorta humana²². También el estrés oxidativo aumenta la producción y secreción de ADM en células musculares lisas vasculares y células endoteliales en cultivo^{23,24}.

Estudios en animales²⁵ y en el hombre^{17,26} indican que la circulación pulmonar es el lugar de aclaramiento de ADM. Aunque se conoce poco del metabolismo de ADM parece que las endopeptidasas plasmáticas jugarían un papel en la inactivación o degradación de ADM²⁷. La inhibición de la endopeptidasa neutra aumenta los niveles de ADM, sugiriendo que este péptido es un sustrato adicional de esta enzima²⁸. Asimismo, y apoyando lo anterior, Lewis y cols. demostraron que la ADM era degradada por preparaciones de riñón, suprarrenal y pul-

món ovinos y que este efecto se prevenía con inhibidores de las metaloproteasas²⁹.

La ADM se detecta en plasma y en orina humana y los niveles urinarios de este péptido son seis veces superiores a los niveles plasmáticos³⁰. La ADM circulante en el plasma consiste tanto en la forma madura, como en la forma intermedia, aunque predomina esta última⁸.

Por consiguiente, actualmente se considera que la ADM es sintetizada principalmente en la pared vascular y participa en el control circulatorio y posiblemente renal y que su liberación está sujeta a una regulación compleja y que está influenciada por múltiples factores locales y circulantes.

RECEPTORES DE ADM

El receptor/receptores al cual se liga la ADM no está bien definido y parece depender de las especies y tejido estudiado. Se ha descrito que en algunos sistemas la ADM interacciona con el receptor de CGRP, ya que su efecto es inhibido por el antagonista específico de este receptor CGRP [8-37], mientras que en otros sistemas las respuestas a la ADM no son inhibidas por este antagonista. Ello sugiere que la ADM interacciona con receptores «ADM-like» en algunas células (células endoteliales, glomérulo, etc.) que tienen una elevada afinidad para ADM, pero baja para CGRP, mientras en otros (fibra muscular lisa vascular de rata, túbulo contorneado distal, zona glomerulosa del córtex suprarrenal, etc.) tienen receptores «CGRP-like», con alta afinidad para este último péptido y baja para la ADM. Recientemente se ha descrito que la ADM se une selectivamente a un receptor específico estructuralmente similar al receptor de CGRP, pero que no se liga a CGRP con alta afinidad³¹. Este receptor contiene siete dominios transmembrana y tiene una analogía estructural con otros miembros de la superfamilia de receptores ligados a proteínas G. McLatchie y cols. describieron que el receptor similar al receptor de calcitonina (CRLR) funciona como receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o de ADM dependiendo de cambios moleculares accesorios debidos a la acción de las proteínas modificadoras de la actividad del receptor (RAMP) 1 ó 2. El CRLR es un receptor que tiene siete dominios transmembrana, característico de la superfamilia de receptores ligados a proteínas G; por su parte las RAMPs son proteínas con estructura característica de un único dominio transmembrana cerca de su extremo, del cual se han descrito tres subtipos, RAMP 1, 2 y 3³². Las RAMPs tienen tres efectos biológicos: transportar el CRLR a la membrana

celular, definir su farmacología y determinar su estado de glicosilación. La RAMP 1 presenta el CRLR como una glicoproteína madura en la superficie celular para formar el receptor para CGRP, mientras que los receptores transportados por las RAMP 2 y 3 son glicosilados en su centro y presentados como receptor de ADM³³. Recientemente, se ha demostrado que el complejo CRLR/RAMP 2 es el receptor de ADM en células endoteliales y fibra muscular lisa vascular humana³⁴.

El aumento de AMP cíclico fue inicialmente considerado el principal segundo mensajero de este péptido¹. Se ha demostrado que la ADM induce un aumento dosis-dependiente de la producción intracelular de AMPc en diversas estirpes celulares, tales como célula endotelial, fibra muscular lisa vascular (FMLV), plaquetas^{1,34} o célula mesangial³⁵. Posteriormente se ha demostrado que los receptores de ADM están también relacionados con canales iónicos y otros sistemas de segundo mensajero mediados a través de enzimas ligados a proteínas G. El fenotipo de la célula diana determina la vía de segundo mensajero que se activa cuando el receptor es activado por la ADM. En células endoteliales de aorta bovina la ADM activa la adenilciclase y la fosfolipasa C. Por este último mecanismo aumenta la concentración de Ca²⁺ citosólico, el cual a su vez activa la sintasa de óxido nítrico³⁶. Por lo tanto, la ADM ejerce su efecto hipotensor por al menos dos mecanismos, un efecto directo sobre la FMLV al aumentar los niveles de AMPc intracelulares y estimulando la producción de óxido nítrico por las células endoteliales. A nivel cardíaco el efecto inotrópico positivo de este factor parece estar mediado por un aumento del calcio citosólico, independiente de AMP cíclico, probablemente a través de la activación de la proteína quinasa C³⁷. Por el contrario, la ADM reduce la concentración de Ca²⁺ citosólico y la sensibilidad al Ca²⁺ en células musculares lisas de arterias coronarias de cerdo o arterial renal de rata³⁸. Asimismo, los efectos vasodilatadores de ADM en algunos territorios parecen estar mediados a través de canales de potasio³⁹. Finalmente, algunos efectos biológicos de este péptido parecen mediados por prostaglandinas^{40,41}.

EFFECTOS BIOLÓGICOS DE ADM

a) Cardiovasculares

Tanto en animales de experimentación (rata, conejo, gato, perro u oveja), como en el hombre la administración intravenosa de ADM induce una marcada y prolongada hipotensión^{1,42-47}. La ADM rela-

Tabla I. Efectos biológicos de adrenomedulina

Órgano o estirpe celular	Efecto biológico
Vasos	Vasodilatación de la FMLV. Inhibición de la secreción de endotelina. Inhibición/activación proliferación de la FMLV. Aumento de la síntesis endotelial de óxido nítrico. Inhibición de la apoptosis de la célula endotelial.
Corazón	Efecto inotrópico positivo (?). Inhibe la hipertrofia del cardiomiocito.
Riñón	Vasodilatación renal. Aumento del filtrado glomerular. Reducción de la reabsorción tubular distal de sodio. Estimulación secreción de renina.
Pulmón	Vasodilatación pulmonar.
Plaquetas	Elevación de AMPc.
Suprarrenal	Inhibición secreción aldosterona.
SNC	Inhibición ingesta de sal y agua.
Hipófisis	Inhibición secreción de ACTH.

FMLV: fibra muscular lisa vascular, SNC: sistema nervioso central.

ja los vasos de resistencia a nivel renal, cerebral, pulmón, extremidades inferiores y mesenterio e induce relajación en preparaciones de anillos de aorta o arterias cerebrales⁴². Estos resultados indican que la ADM aumenta los flujos sanguíneos predominantemente en órganos en los cuales el gen de ADM se expresa abundantemente, sugiriendo que la ADM podría actuar como un factor vasorrelajante local más que como una hormona circulante. La administración intravenosa de ADM en ovejas conscientes indujo un descenso dosis-dependiente de la presión arterial, acompañado de un aumento de la frecuencia y el gasto cardíacos y una reducción marcada de las resistencias vasculares periféricas. Además, aumentaba el flujo sanguíneo coronario, así como la contractilidad miocárdica⁴⁴.

Los estudios realizados en el hombre arrojan resultados similares. En un estudio randomizado, controlado con placebo la infusión i.v. de ADM a sujetos normales a dosis de 0,3 y 1,3 pmol/kg/min durante 90 minutos indujo un descenso de la presión arterial sin aumentos compensatorios de la frecuencia cardíaca, o cambios en la actividad renina plasmática, o niveles plasmáticos de noradrenalina o adrenalina; o en la diuresis y natriuresis. Este efecto de la ADM sucedía a niveles plasmáticos del péptido (11,4 ± 2,1 pmol/L) similares a los

que alcanzan en determinadas patologías⁴⁵. En otro estudio abierto, no controlado la administración de ADM a voluntarios sanos a dosis entre 3,2 y 13,4 pmol/kg/min, que aumentaron los niveles plasmáticos del péptido a alrededor de 50 pmol/L, redujeron la presión arterial diastólica y produjeron taquicardia, aunque no se modificó la presión arterial sistólica⁴⁶. Finalmente, en un tercer estudio la administración de ADM (0,05 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) por vía e.v., en la que se alcanzaron niveles de 38 pmol/L de ADM, redujo la presión arterial media y aumentó la frecuencia e índice cardíacos, además aumentó la diuresis y natriuresis⁴⁷. En dos estudios se ha evaluado el efecto de la administración intraarterial de ADM en la arteria braquial en voluntarios sanos. Cockroft y cols.⁴⁸ demostraron que la administración de ADM a dosis entre 0,3 y 30 pmol/min aumentaba de forma marcada el flujo sanguíneo en arteria braquial (288%), asimismo estos autores demostraron que la ADM revertía la vasoconstricción inducida por norepinefrina en venas dorsales de la mano. Ello indica que la ADM es un potente vasodilatador *in vivo* tanto en vasos de resistencia, como de capacitancia. De forma similar, Nakamura y cols.⁴⁹ demostraron que la infusión intraarterial de este péptido aumentaba el flujo sanguíneo en el antebrazo, así como del flujo sanguíneo cutáneo a este nivel medido mediante láser doppler. Estos estudios en voluntarios sanos sugieren que la ADM es un potente agente vasodilatador con una bioactividad a niveles observados en diversas patologías cardiovasculares.

Por otra parte, la ADM podría prevenir el remodelado vascular patológico. Se ha demostrado que este péptido inhibe la apoptosis de células endoteliales⁵⁰. Mientras algunos estudios han descrito que la ADM inhibe la proliferación de célula muscular lisa vascular estimulada por suero fetal bovino⁵¹, la migración de células musculares lisas vasculares estimulado por angiotensina II, suero fetal bovino o PDGF^{52,53}, la producción de endotelina-1⁵⁴, o la liberación de factores quimiotácticos por macrófagos⁵⁵, otro estudio ha demostrado que la ADM estimula la síntesis de DNA y la proliferación de células musculares lisas vasculares de rata quiescentes⁵⁶. Estos resultados discrepantes sobre los efectos anti o pro-proliferativos de ADM sobre la célula muscular lisa vascular podría depender del tipo celular o depender del ciclo celular en que se encuentre la célula expuesta a ADM en las diversas condiciones experimentales. Mas recientemente, se ha demostrado que los macrófagos expresan RNAm y secretan ADM y la expresión de este péptido mediante técnicas histoquímicas en macrófagos presentes en lesiones arterioescleróticas de aorta hu-

mana obtenidas de autopsias, sugiriendo que la ADM liberada por los macrófagos en las lesiones arterioescleróticas podrían jugar un papel inhibitorio en la aterogénesis⁵⁷. Por el contrario, recientemente se ha descrito que la ADM endógena podría jugar un papel en la reestenosis tras lesión inducida por balón, ya que la expresión de este péptido en la media aumenta tras la lesión vascular y la administración de un inhibidor de ADM, el CGRP [8-37] inhibe la hiperplasia intimal⁵⁸.

A nivel cardíaco la ADM aumenta el gasto cardíaco y la contractilidad del ventrículo izquierdo *in vivo*⁴⁴. Sin embargo, los estudios *in vitro* sobre el efecto inotrópico de ADM han arrojado resultados discrepantes; mientras Szokodi⁵⁹ y cols. describieron un efecto inotrópico positivo, Ikenouchi y cols. observaron un efecto inotrópico negativo de este péptido⁶⁰. Por otro lado, ADM inhibe la hipertrofia de los cardiomiocitos⁶¹.

b) Renales

La infusión intrarrenal de ADM en perros aumenta el flujo sanguíneo renal, la diuresis y la excreción urinaria de sodio y potasio de forma dosis-dependiente sin cambios en la presión arterial sistémica. Estos efectos diuréticos y natriuréticos se asociaron con un aumento del filtrado glomerular y una disminución de la reabsorción tubular distal de sodio, sugiriendo que ADM tiene efectos renovasculares y tubulares directos^{62,63}. Las acciones renales de ADM no se bloquean por el antagonista CGRP [8-37]⁶⁴, pero son atenuadas en presencia de inhibidores de la síntesis de óxido nítrico, sugiriendo que los efectos vasodilatador renal, diurético y natriurético de ADM están mediados por la liberación endógena de NO^{65,66}.

El efecto natriurético de la infusión intrarrenal de ADM era completamente bloqueado tras la inhibición de la síntesis de prostaglandinas⁴⁰. Asimismo la infusión intrarrenal de ADM producía un aumento de la presión arterial media que estaba mediado por nervios renales⁴⁰. Finalmente, Blakely y cols. han descrito que la ADM aumenta discretamente la densidad del receptor renal de tiazida, pero no modifica la excreción urinaria de calcio⁶⁷.

Sin embargo, es improbable que los niveles circulantes de ADM regulen fisiológicamente la función renal, ya que el umbral para los efectos renales de ADM en la rata y el hombre es superior a los efectos vasculares, por lo que se postula que la ADM tiene un efecto autocrino/paracrino a este nivel. En este sentido, el hecho que los niveles urinarios de ADM sean muy superiores a los ni-

veles plasmáticos, sugiere que el riñón es uno de los lugares principales de producción de este péptido³⁰.

Además la ADM inhibe la proliferación mesangial y reduce la activación de la proteinquinasa activada por mitógenos (MAPK) inducida por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas o endotelina^{68,69}, sugiriendo que este péptido inhibe la mitogénesis de las células mesangiales. Esta inhibición de la proliferación de células mesangiales por ADM es dosis-dependiente⁷⁰.

c) Efectos neuroendocrinos

En sujetos sanos, tras la infusión endovenosa de ADM se han descrito tanto aumentos⁴⁷, como ausencia de cambios⁴⁵ en los niveles circulantes de noradrenalina en sujetos sanos. Las discrepancias entre los estudios podrían ser debidas a las mayores dosis empleadas en el primer estudio, lo que podría indicar que la ADM estimula el sistema nervioso simpático sólo a dosis elevadas en el hombre. Estudios con animales de experimentación sugieren que la administración e.v. de ADM se asocia con una activación simpática refleja atenuada⁴³. La infusión de ADM no parece aumentar los niveles plasmáticos de adrenalina *in vivo*^{45,47}.

En estudios en animales la administración de ADM aumenta los niveles circulantes de renina^{43,71}, postulándose que ello era debido al aumento del efecto hipotensor del péptido; sin embargo, cuando se utilizaron riñones de rata aislados y cultivos de células yuxtglomerulares murinas se ha demostrado que la ADM estimula directamente la secreción de renina por un mecanismo dependiente de AMP cíclico⁷². Por otra parte, la infusión de ADM *in vivo* no parece aumentar la actividad renina plasmática en voluntarios sanos^{45,47}. La ADM inhibe la secreción de aldosterona estimulada por angiotensina II o potasio, aunque no modifica la secreción basal o estimulada por ACTH, en células de la capa glomerulosa de la glándula suprarrenal de rata y humanas *in vitro*⁷³⁻⁷⁷. *In vivo* la administración de ADM reduce los niveles circulantes y la concentración suprarrenal de aldosterona estimulada mediante una dieta baja en sodio o nefrectomía bilateral en ratas⁷⁸. La secreción basal de aldosterona, por el contrario, no se ve inhibida por ADM en animales repleccionados de sodio⁷⁸, ni en el hombre⁴⁷. Finalmente, se ha descrito recientemente que la ADM inhibe la secreción de aldosterona inducida por angiotensina II, pero no por ACTH, en el hombre⁷⁹, así como en la insuficiencia cardíaca (estado caracterizado por una marcada activación del sistema renina-angiotensina)⁴⁷.

Aunque la producción basal de endotelina no se modifica por ADM, este péptido inhibe la producción de endotelina-1 inducida por trombina o PDGF en células musculares lisas vasculares de rata en cultivo⁵⁴.

La ADM inhibe la expresión del gen y la secreción de péptido natriurético atrial (ANP) en cardiomiocitos neonatales en cultivo⁸⁰. Por su parte la infusión de ANP (0,1 µg/kg/min) durante 1 hora en humanos redujo la presión arterial, y aumentó la diuresis y los niveles circulantes de ADM⁸¹, sugiriendo que los efectos diurético e hipotensor de ANP estén mediados en parte también por el aumento de ADM.

La ADM inhibe la secreción de ACTH por la hipófisis anterior a través de la inhibición de la liberación de CRF por el hipotálamo, aunque no inhibe la secreción de glucocorticoides⁸². Además, la administración endovenosa de ADM reduce los niveles circulantes de ACTH en ovejas conscientes⁷¹.

Finalmente, se ha demostrado que la ADM está en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo de la rata, sugiriendo que esta hormona tiene un papel en la regulación de la homeostasis hidroelectrolítica^{83,84}. La administración intracerebral de ADM produce hipertensión, taquicardia y aumento de la actividad simpática renal⁸⁵. La microinyección de ADM en el área postrema aumentaba la frecuencia cardíaca y la presión arterial⁸⁶. Ello sugiere que el área postrema y los núcleos supraóptico y paraventricular son lugares potenciales de los efectos cardiovasculares y renales de ADM como neurotransmisor u hormona neurohipofisaria.

ADRENOMEDULINA: IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los niveles plasmáticos de ADM están elevados en diversas patologías cardiovasculares, tales como la hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva; en la insuficiencia renal, diabetes complicada, así como en enfermedades graves como el shock séptico o procesos neoplásicos^{87,88}. A continuación se revisan las evidencias sobre los niveles circulantes de este péptido en diversas patologías cardiovasculares y renales.

A) Hipertensión arterial

En la hipertensión arterial esencial se ha descrito que los niveles de ADM están elevados respecto a los controles sanos^{4,5,8,89-92}, y el grado de elevación se corresponde con la gravedad de la hipertensión^{4,89}, así como el grado de hipertrofia ventricular izquierda y de disminución de la distensibilidad carotídea⁹³. Los niveles circulantes de ADM no se mo-

difican tras una sobrecarga salina aguda o crónica ni en pacientes normotensos ni en pacientes con hipertensión esencial⁹². Por otro lado, el control de la presión arterial con tratamiento antihipertensivo durante 4 semanas no modifica los niveles de ADM en pacientes hipertensos⁹⁰. Asimismo, se han descrito niveles elevados de adrenomedulina en formas secundarias de hipertensión arterial, como en el hiperaldosteronismo primario⁹⁴. Los niveles de ADM están elevados en la hipertensión maligna, siendo superiores incluso a los que presentan los pacientes hipertensos esenciales, y reduciéndose con el tratamiento antihipertensivo⁸⁹. Se especula que el aumento de los niveles de ADM en pacientes hipertensos sería un mecanismo para contrarrestar el aumento de presión arterial en pacientes hipertensos⁸⁹.

B) Patología cardíaca: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio

En la insuficiencia cardíaca los niveles plasmáticos de ADM están aumentados y los niveles de ADM aumentan con la severidad de la insuficiencia cardíaca^{5,47,91,95-98}. Los niveles plasmáticos de ADM se correlacionan con la presión arterial pulmonar y presión capilar pulmonar enclavada e inversamente con la infracción de eyección del ventrículo izquierdo^{96,98,99}. También existe una correlación entre niveles plasmáticos de ADM y norepinefrina, ANF, BNP, y actividad renina plasmática^{96,97}. Se ha demostrado también que la producción y secreción de este péptido está aumentada en la insuficiencia cardíaca⁹⁹. Los niveles plasmáticos de ADM disminuyen significativamente tras el tratamiento de la insuficiencia cardíaca⁹⁶. Asimismo, los niveles tisulares del péptido y la expresión de su mRNA están aumentados en corazón, riñón y pulmón de modelos experimentales de insuficiencia cardíaca¹⁰⁰. Estos hallazgos sugieren que la ADM jugaría un papel en la regulación de la circulación y la volemia en la insuficiencia cardíaca congestiva. Se ha demostrado que la vasodilatación inducida por la administración intraarterial de ADM en la arteria braquial está reducido en pacientes con insuficiencia cardíaca respecto a sujetos sanos, atribuido a una liberación disminuida de óxido nítrico en estos pacientes⁴⁹. Recientemente, Rademaker y cols. han demostrado los efectos hemodinámicos y renales beneficiosos de la infusión de ADM en un modelo ovino de insuficiencia cardíaca¹⁰¹. Finalmente, en pacientes con insuficiencia cardíaca se ha demostrado que la infusión intravenosa de ADM ($0,05 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) durante 30 minutos tenía efectos beneficiosos hemodinámicos, renales y hormonales, ya que reducía la presión arterial, la presión pulmonar

media y la presión capilar pulmonar enclavada; y aumentaba la frecuencia y el gasto cardíacos. Asimismo, aumentaba la diuresis y natriuresis y se reducían los niveles de aldosterona⁴⁷.

En pacientes con infarto agudo de miocardio los niveles de ADM están elevados inmediatamente tras el inicio del proceso y se mantienen elevados durante aproximadamente tres semanas, para después disminuir¹⁰². En la fase precoz de la enfermedad, existe una correlación positiva entre niveles plasmáticos de ADM y presión capilar pulmonar enclavada, presión arterial pulmonar, presión de aurícula derecha o frecuencia cardíaca.

C) Diabetes mellitus

En estudios *in vitro* se ha demostrado que concentraciones elevadas de glucosa aumentan la expresión de mRNA de ADM en fibra muscular lisa vascular y que la expresión de mRNA de este péptido está aumentada en aorta de ratas diabéticas respecto a las ratas control¹⁰³. Sin embargo, existe controversia sobre si los niveles de ADM están aumentados¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ o no^{107,108} en pacientes diabéticos. Algunos estudios han observado que los niveles plasmáticos de ADM se correlacionan con la severidad de las complicaciones microangiopáticas (nefropatía, neuropatía y retinopatía)^{105,107}, aunque tampoco hay unanimidad al respecto¹⁰⁶. Ello podría explicarse, en parte a que los niveles de ADM se correlacionan estrechamente con los niveles de creatinina tanto en pacientes diabéticos^{105,107}, como en pacientes con IRC, como se discute posteriormente, por lo que el aumento de los niveles de ADM en pacientes diabéticos podrían deberse en parte a la presencia de insuficiencia renal. Sí parece existir coincidencia en que los niveles de ADM no guardan relación con el control glicémico en estos pacientes¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

D) Insuficiencia renal crónica

Finalmente, en la insuficiencia renal los niveles plasmáticos de ADM están elevados^{4,5,30,109,110} y existe una correlación positiva entre niveles circulantes de ADM y niveles plasmáticos de creatinina^{4,110}. Los niveles de ADM están elevados en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en programa de hemodiálisis¹¹¹⁻¹¹³. Se ha observado también que los niveles de ADM están más elevados en pacientes hipertensos en hemodiálisis que en sujetos normotensos^{114,116}, sugiriendo un efecto protector de este péptido frente a los aumentos tensionales en estos pacientes, aunque existen discrepan-

cias al respecto¹¹⁵. Asimismo, la hipervolemia parece jugar un papel importante en el aumento de niveles de ADM en pacientes hemodializados, ya que la ultrafiltración aislada reduce los niveles de ADM¹¹³, aunque existen discrepancias sobre si los niveles plasmáticos del péptido disminuyen^{114,115} o no¹¹¹ tras una sesión de hemodiálisis. Finalmente, nuestro grupo ha descrito que los niveles de ADM están aumentados en pacientes hemodializados con hipotensión crónica y, que existe una correlación inversa entre niveles de ADM y presión arterial, sugiriendo que este péptido podría estar implicado en la patogenia de esta complicación¹¹⁷.

En conclusión, la ADM es un péptido vasoactivo recientemente caracterizado que actúa localmente como hormona autocrina y paracrina y que tiene efectos vasodilatadores y natriuréticos. La ADM también se encuentra como hormona circulante y su concentración plasmática está aumentada en diversas patologías cardiovasculares y en la insuficiencia renal. Aunque su papel fisiopatológico en estas patologías no está esclarecido sus efectos biológicos sugieren que podría jugar un papel protector contra el aumento de la presión arterial y la expansión de volumen en estas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

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* 192: 553-560, 1993.
2. Ishiyama Y, Kitamura K, Ichiki Y, Nakamura S, Kida O, Kangawa K, Eto T: Haemodynamic effects of a novel hypotensive peptide, human adrenomedullin, in rats. *Eur J Pharmacol* 241: 271-273, 1993.
3. Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Matsuo H, Eto T: Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett* 338: 6-10, 1994.
4. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H: Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest* 94: 2158-2161, 1994.
5. Cheung B, Leung R: Elevated plasma levels of human adrenomedullin in cardiovascular, respiratory, hepatic and renal disorders. *Clin Sci* 92: 59-62, 1997.
6. 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* 194: 720-725, 1993.
7. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, Eto T, Matsuo H: Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun* 203: 631-639, 1994.
8. Kitamura K, Kato J, Kawamoto M, Tanaka M, Chino N, Kangawa K, Eto T: The intermediate form of glycine-extended adrenomedullin is the major circulating molecular form in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 244: 551-555, 1998.
9. Ishimitsu T, Miyata A, Matsuoka H, Kangawa K: Transcriptional regulation of human adrenomedullin gene in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 243: 463-470, 1998.
10. Washimine H, Asada Y, Kitamura K y cols.: Immunohistochemical identification of adrenomedullin in human, rat, and porcine tissue. *Histochemistry* 103: 251-254, 1995.
11. Asada Y, Hara S, Marutsuka K, Kitamura K, Tsuji T, Sakata J, Sato Y, Kisanuki A, Eto A, Sumiyoshi A: A novel distribution of adrenomedullin-immunoreactive cells in human tissues. *Histochem Cell Biol* 112: 185-191, 1999.
12. Jougasaki M, Wei CM, Aarhus LL, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC, Jr: Localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptide. *Am J Physiol* 268: F657-F663, 1995.
13. Sugo S, Minamino N, Kangawa K, Miyamoto K, Kitamura K, Sakata J, Eto T, Matsuo H: Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun* 201: 1160-1166, 1994.
14. Sugo S, Minamino N, Shogi H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, Matsuo H: Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor. *Biochem Biophys Res Commun* 203: 719-726, 1994.
15. Tsuruda T, Kato J, Kitamura K, Kuwasako K, Imamura T y cols.: Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine inhibitor of hypertrophy of cardiomyocytes. *Hypertension* 31: 505-510, 1998.
16. Michibata H, Mukoyama M, Tanaka I, Suga S, Nakayama M, Ishibashi R, Goto M, Akaji K, Fujiwara Y, Kiso Y, Nakao K: Autocrine/paracrine role of adrenomedullin in cultured endothelial and mesangial cells. *Kidney Int* 53: 979-985, 1998.
17. Hirayama N, Kitamura K, Imamura Y, Kato J, Koiwaya Y, Eto T: Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans. *Life Sci* 64: 2505-2509, 1999.
18. Sugo S, Minamino N, Shogi H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, Matsuo H: IL-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 207: 25-32, 1995.
19. Minamino N, Shoji H, Sugo S, Kangawa K, Matsuo H: Adrenocortical steroids, thyroid hormones and retinoic acid augment the production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 211: 686-693, 1995.
20. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Matsuo H: Effects of vasoactive substances and cAMP related compounds on adrenomedullin production in cultured vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 369, 311-314, 1995.
21. Chun TH, Itoh H, Ogawa Y, Tanamura N, Takaya K, Igaki T, Yamashita K, Doi H, Inoue H, Masatsugu K, Korenaga R, Adno T, Nakao K: Shear stress augments expression of c-type natriuretic peptide and adrenomedullin. *Hypertension* 29: 1296-1302, 1997.
22. Shinoki N, Kawasaki T, Minamino M, Okahara K, Ogawa A, Ariyoshi H, Sakon M, Kambayashi J, Kangawa K, Monden M: Shear stress down-regulates gene transcription and production of adrenomedullin in human aortic endothelial cells. *J Cell Biochem* 71: 109-115, 1998.
23. Ando K, Ito Y, Kumada M, Fujita T: Oxidative stress increases adrenomedullin mRNA levels in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res* 21: 187-191, 1998.
24. Chun TH, Itoh H, Saito T, Yamahara K, Doi K, Mori Y, Ogawa Y, Tamashita J, Tanaka T, Inoue M, Masatsugu K, Sa-

- wada N, Fukunaga Y, Nakao K: Oxidative stress augments secretion of endothelium-derived relaxing peptides, C-type natriuretic peptide and adrenomedullin. *J Hypertens* 18: 575-580, 2000.
25. Sabates B, Granger T, Choe E, Pigott J, Lipperton A, Hyman A, Flint L, Ferrara J: Adrenomedullin is inactivated in the lung of neonatal piglets. *J Pharm Pharmacol* 48: 578-580, 1996.
 26. Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, Shimada T, Ishimitsu T, Takamiya M, Kangawa K, Matsuo H, Eto T, Omae T, Matsuo H: Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. *Hypertension* 24: 600-604, 1994.
 27. Champion HC, Nussdorfer GG, Kadowitz PJ: Structure-activity relationships of adrenomedullin in the circulation and adrenal gland. *Regul Peptides* 85: 1-8, 1999.
 28. Lisy O, Jougasaki M, Schirger JA, Chen HH, Barclay PT, Burnett JC Jr: Neutral endopeptidase inhibition potentiates the natriuretic actions of adrenomedullin. *Am J Physiol* 275: F410-F414, 1998.
 29. Lewis LK, Smith MW, Brennan SO, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG: Degradation of human adrenomedullin (1-52) by plasma membrane enzymes and identification of metabolites. *Peptides* 18: 733-739, 1997.
 30. Sato K, Hirata Y, Imai T, Iwashina M, Marumo F: Characterization of immunoreactive adrenomedullin in human plasma and urine. *Life Sci* 57: 189-194, 1995.
 31. Kapas S, Catt KJ, Clark AJL: Cloning and expression of cDNA encoding a rat adrenomedullin receptor. *J Biol Chem* 270, 25: 344-7, 1995.
 32. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ y cols.: RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature* 393: 333-339, 1998.
 33. Foord SM, Marshall FH: RAMPs: accessory proteins for seven transmembrane domain receptors. *TIPS* 20: 184-187, 1999.
 34. Kamitani S, Asakawa M, Shimetakes Y, Kuwasako K, Nakahara K, Sakata T: The RAMP2/CRLR complex is a functional adrenomedullin receptor in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 448: 111-114, 1999.
 35. Osajima A, Uezono Y, Tamura M, y cols.: Adrenomedullin-sensitive receptors are preferentially expressed in cultured rat mesangial cells. *Eur J Pharmacol* 315: 319-325, 1996.
 36. Shimekake Y, Nagata K, Ohta S y cols.: Adrenomedullin stimulates two signal transduction pathways, cAMP accumulation, and calcium mobilization in bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem* 270: 4412-4417, 1995.
 37. Samson WK: Adrenomedullin and the control of fluid and electrolyte homeostasis. *Annu Rev Physiol* 61: 363-389, 1999.
 38. Nishimura J, Seguchi H, Sakihara C, Kuneishi H, Yoshimura S, Kabayashi S, Kanaide H: The relaxant effect of adrenomedullin on particular smooth muscle despite a general expression of its mRNA in smooth muscle, endothelial and epithelial cells. *Br J Pharmacol* 120: 193-200, 1997.
 39. Sabates BL, Pigott JD, Choe EU, Cruz MP, Lipperton HL, Hyman AL, Flint LM, Ferrara JJ: Adrenomedullin mediates coronary vasodilation through adenosine receptors and K_{ATP} channels. *J Surg Res* 67: 163-168, 1997.
 40. Jougasaki M, Aarhus LL, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC, Jr: Role of prostaglandins and renal nerves in the renal actions of adrenomedullin. *Am J Physiol* 272: F260-F266, 1997.
 41. Yang BC, Lipperton H, Gumusel B y cols.: Adrenomedullin dilates rat pulmonary artery rings during hypoxia: role of nitric oxide and vasodilator prostaglandins. *J Cardiovasc Pharmacol* 28: 458-62, 1996.
 42. Eto T, Kitamura K, Kato J: Biological and clinical roles of adrenomedullin in circulation control and cardiovascular diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26: 371-380, 1999.
 43. Fukuhara M, Tsuchihashi T, Abe I, Fujishima M: Cardiovascular and neurohormonal effects of intravenous adrenomedullin in conscious rabbits. *Am J Physiol* 269: R1289-R1293, 1995.
 44. Parkes DG, May CN: Direct cardiac and vascular actions of adrenomedullin in conscious sheep. *Br J Pharmacol* 120: 1179-1185, 1997.
 45. Lainchbury JG, Cooper GJS, Coy DH, Jiang NY, Lewis LK, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG: Adrenomedullin a hypotensive hormone in man. *Clin Sci* 92: 467-472, 1997.
 46. Meeran K, O'Shea D, Upton PD, Small MA, Ghatei MA, Byfield PH, Bloom SR: Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous injection in humans: a pharmacokinetic study. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 95-100, 1997.
 47. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, Uematsu M, Furuichi S, Sakamaki F, Oya H, Kyotani S, Nakanishi N, Goto Y, Masusa Y, Miyakate K, Kangawa K: Hemodynamic, renal and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 101: 498-503, 2000.
 48. Cockcroft JR, Noon JP, Gardner-Medwin J, Bennett T: Haemodynamic effects of adrenomedullin in human resistance and capacitance vessels. *Br J Clin Pharmacol* 44: 57-60, 1997.
 49. Nakamura M, Yoshida H, Makita S, Arakawa N, Niimura H, Hiramori K: Potent and long-lasting vasodilatory effects of adrenomedullin in humans. Comparison between normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation* 95: 1214-1221, 1997.
 50. Katoh H, Shichiri M, Marumo F, Hirata Y: Adrenomedullin as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for rat endothelial cells. *Endocrinology* 138: 2615-20, 1997.
 51. Kano H, Kohno M, Yasunari K, Jokokawa K, Horio T y cols.: Adrenomedullin as a novel antiproliferative factor of vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 14: 209-13, 1996.
 52. Horio T, Kohno M, Kano H, Ikeda M, Yasunari K, Yokokawa K, Minami M, Takeda T: Adrenomedullin as a novel anti-migration factor of vascular smooth muscle cells. *Cir Res* 77: 660-64, 1995.
 53. Kohno M, Yokokawa K, Kano H, Yasunari K, Minami M y cols.: Adrenomedullin is a potent inhibitor of angiotensin II induced migration of human coronary artery smooth muscle cells. *Hypertension* 29: 1309-13, 1997.
 54. Kohno M, Kano H, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Takeda T: Inhibition of endothelin production by adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 14: 209-13, 1996.
 55. Kamoi H, Kanazawa H, Hirata K, Kurihata N, Yano Y, Otani S: Adrenomedullin inhibits the secretion of cytokine-induced neutrophil chemoattractant, a member of interleukin-8 family, from rat alveolar macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 211: 1031-1035, 1995.
 56. Iwasaki H, Eguchi S, Shichiri M, Marumo F, Hirata Y: Adrenomedullin as a novel growth-promoting factor for cultured vascular smooth muscle cells: role of tyrosine kinase-mediated mitogen-activated protein kinase activation. *Endocrinology* 139: 3432-41, 1998.
 57. Nakayama M, Takahashi K, Murakami O, Murakami H, Sasano H, Shirato K, Shibahara S: Adrenomedullin in monocytes and macrophages: possible involvement of macrophage-derived adrenomedullin in atherogenesis. *Clin Sci* 97: 247-51, 1999.
 58. Shimizu K, Tanaka H, Sunamori M, Marumo F, Shichiri M: Adrenomedullin receptor antagonism by almitonin gene-re-

- lated peptide (8-37) inhibits carotid artery neointimal hyperplasia after balloon injury. *Circ Res* 85: 1199-1205, 1999.
59. Szokodi M, 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* 97: 1062-1070, 1998.
 60. Ikenouchi H, Kangawa K, Matsuo H, Hirata Y: Negative inotropic effect of adrenomedullin in isolated adult rabbit cardiac ventricular myocytes. *Circulation* 95: 2318-2324, 1997.
 61. Tsuruda T, Kato J, Kitamura K, Kuwasako K, Imamura T y cols.: Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine inhibitor of hypertrophy of cardiac myocytes. *Hypertension* 31: 505-510, 1998.
 62. Ebara T, Miura K, Okumura M, Matsuura T, Kim S, Yokimura T, Iwao H: Effect of adrenomedullin on renal hemodynamics and function in dogs. *Eur J Pharmacol* 263: 69-73, 1994.
 63. Jougasaki M, Wei CM, Aarhus LL, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC Jr: Renal localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptide. *Am J Physiol* 268: F567-F663, 1995.
 64. Elhawary AM, Poon J, Pang CC: Effects of calcitonin gene related peptide antagonists on renal actions of adrenomedullin. *Br J Pharmacol* 115: 1133-1140, 1995.
 65. Miura K, Ebara T, Okumura M, Matsuura T, Kim S, Yukimura T, Iwao H: Attenuation of adrenomedullin-induced renal vasodilation by NG-nitro-L-arginine but not glibenclamide. *Br J Pharmacol* 115: 917-24, 1995.
 66. Majid DS, Kadowitz PJ, Coy DH, Navar LG: Renal responses to intrarterial administration of adrenomedullin in dogs. *Am J Physiol* 270: F200-F205, 1996.
 67. Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, Suzuki E, Ikenouchi H, Kohmoto O, Kimura K, Kitamura T, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omata M: Mechanisms of adrenomedullin-induced vasodilation in the rat kidney. *Hypertension* 25: 790-795, 1995.
 68. Chini EN, Choi E, Grande JP, Burnett JC Jr, Dousa TP: Adrenomedullin suppresses mitogenesis in rat mesangial cells via cAMP pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 215: 868-873, 1995.
 69. Haneda M, Araki S, Sugimoto T, Togawa M, Koya D, Kikawa R: Differential inhibition of mesangial MAP kinase cascade by cyclic nucleotides. *Kidney Int* 50: 383-91, 1996.
 70. Segawa K, Minami K, Sata T, Kuroiwa A, Shigematsu A: Inhibitory effect of adrenomedullin on rat mesangial cell mitogenesis. *Nephron* 74: 577-79, 1996.
 71. Parkes DG, May CN: ACTH-suppressive and vasodilator actions of adrenomedullin in conscious sheep. *J Neuroendocrinol* 7: 923-929, 1995.
 72. Jensen BL, Kramer BK, Kurtz A: Adrenomedullin stimulates renin release and renin mRNA in mouse juxtaglomerular granular cells. *Hypertension* 29: 1148-55, 1997.
 73. Yamaguchi T, Baba K, Doi Y, Yano K: Effect of adrenomedullin on aldosterone secretion by dispersed rat adrenal zona glomerulosa cells. *Life Sci* 56: 379-87, 1995.
 74. Nussdorfer GG, Rossi GP, Mazzocchi G: Role of adrenomedullin and related peptides in the regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Peptides* 18: 1079-1089, 1997.
 75. Mazzocchi G, Musajo F, Neri G, Gottardo G, Nussdorfer GG: Adrenomedullin stimulates steroid-secretion by the isolated-perfused rat adrenal gland in situ-comparison with calcitonin-gene-related peptide effects. *Peptides* 17: 853-857, 1996.
 76. Belloni BS, Tortorella C, Gottardo L, Meneghelli V, Nussdorfer GG: Adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide inhibit agonist-stimulated aldosterone secretion of human adrenocortical cells through a mechanism probably involving the impairment of calcium influx. *Bio-med Res-Tokyo* 19: 155-158, 1998.
 77. Andreis PG, Neri G, Prayer-Galetti T, Rossi GP, Gottardo G, Malendowicz LK, Nussdorfer GG: Effects of adrenomedullin on the human adrenal glands: an in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 308-14, 1997.
 78. Yamaguchi T, Baba K, Doi Y, Yano K, Kitamura K, Eto T: Inhibition of aldosterone production by adrenomedullin, a hypotensive peptide, in the rat. *Hypertension* 28: 308-14, 1996.
 79. Petrie MC, Hillier C, Morton JJ, McMurray JJV: Adrenomedullin selectively inhibits angiotensin II-induced aldosterone secretion in humans. *J Hypertens* 18: 61-64, 2000.
 80. Sato A, Canny BJ, Autelitano DJ: Adrenomedullin stimulates cAMP accumulation and inhibits atrial natriuretic peptide expression in cardiomyocyte. *Biochem Biophys Res Commun* 230: 311-314, 1997.
 81. Vesely DL, Blankenship M, Douglass MA, McCormick MT, Rodríguez-Paz G, Schocken DD: Atrial natriuretic peptide increases adrenomedullin in the circulation of healthy humans. *Life Sci* 59: 243-254, 1996.
 82. Samson WK, Murphy TC, Schell DA: A novel vasoactive peptide, adrenomedullin inhibits pituitary adrenocorticotropin release. *Endocrinology* 136: 2349-52, 1995.
 83. Ueta Y, Kitamura K, Isse T, Shibuya Y, Kabashima N, Yamamoto S, Kangawa K, Matsuo H, Eto T, Yamashita H: Adrenomedullin-immunoreactive neurons in the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *Neurosci Lett* 103: 251-4, 1995.
 84. Satoh F, Takahashi K, Murakami O y cols.: Immunocytochemical localization of adrenomedullin-like immunoreactivity in the human hypothalamus and the adrenal gland. *Neurosci Lett* 203: 207-10, 1996.
 85. Saita M, Shimokawa A, Kunitake T y cols.: Central actions of adrenomedullin on cardiovascular parameters and sympathetic outflow in conscious rats. *Am J Physiol* 274: R979-R984, 1998.
 86. Allen MA, Smith PM, Ferguson AV: Adrenomedullin microinjection into the area postrema increases blood pressure. *Am J Physiol* 272: R1698-R1703, 1997.
 87. Kitamura K, Eto T: Adrenomedullin: Physiological regulator of the cardiovascular system or biochemical curiosity? *Curr Opin Nephron Hypertens* 6: 80-87, 1997.
 88. Ehlenz K, Koch B, Preuss P, Simon B, Koop I, Lang RE: High levels of circulating adrenomedullin in severe illness: correlation with C-reactive protein and evidence against the adrenal medulla as site of origin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105: 156-162, 1997.
 89. Kato J, Kitamura K, Matsui E, Tanaka M, Ishizaka Y, Kita T, Kangawa K, Eto T: Plasma adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential and malignant hypertension. *Hypertens Res* 22: 61-5, 1999.
 90. Kohno M, Hanehira T, Kano H, Horio K, Yokokawa K, Ikeda M, Minami M, Yasunari K, Yoshikawa J: Plasma adrenomedullin concentrations in essential hypertension. *Hypertension* 27: 102-7, 1996.
 91. Tanaka M, Kitamura K, Ishizaka Y, Ishiyama Y, Kato J, Kangawa K, Eto T: Plasma adrenomedullin in various diseases and exercise-induced change in adrenomedullin in healthy subjects. *Intern Med* 34: 728-733, 1995.
 92. Ishimitsu T, Nishikimi T, Matsuoka H, Kangawa K, Kitamura K, Minami J, Matsuo H, Eto T: Behaviour of adrenomedullin during acute and chronic salt loading in normotensive and hypertensive subjects. *Clin Sci* 91: 293-298, 1996.
 93. Sumimoto T, Nishikimi T, Mukai M, Matsuzaki K, Murakami E, Takishita S, Miyata A, Matsuo H, Kangawa K: Plasma

- adrenomedullin concentrations and cardiac and arterial hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 30: 741-45, 1997.
94. Kato J, Kitamura K, Kuwasako K y cols.: Plasma adrenomedullin in patients with primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 8: 997-1000, 1995.
 95. Jougasaki M, Wei CM, McKinley LJ, Burnet JC: Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation* 92: 286-9, 1995.
 96. Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Ishimitsu T, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H: Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 26: 1424-31, 1995.
 97. Kato K, Kobayashi K, Etoh T, Tanaka M, Kitamura K, Imamura T, Koizumi Y, Kangawa K, Eto T: Plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 180-3, 1996.
 98. Kobayashi K, Kitamura K, Etoh T, Wagatomo Y, Takenaga M, Ishikawa T, Imamura T, Koswaya Y, Eto T: Increased plasma adrenomedullin levels in chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 131: 994-8, 1996.
 99. Jougasaki M, Rodeheffer RJ, Redfield MM, Yamamoto K, Wei CM, McKinley LS, Burnett JC Jr: Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. *J Clin Invest* 97: 2370-6, 1996.
 100. Jougasaki M, Stevens TL, Borgeson DD, Luchner A, Redfield MM, Burnett JC Jr: Adrenomedullin in experimental congestive heart failure: cardiorenal activation. *Am J Physiol* 273: F1392-99, 1997.
 101. Rademaker MT, Charles CJ, Lewis LK, Yandle TG, Cooper GJS, Coy DH, Richards AM, Nicholls MG: Beneficial hemodynamic effects in an ovine model of heart failure. *Circulation* 96: 1983-90, 1997.
 102. Kobayashi K, Kitamura K, Hirayama N, Date H, Kashiwagi T, Ikushima I, Hanada H, Nagatomo Y, Takenaya M, Ishikawa T, Imamura T, Kojwaya Y, Eto T: Increased plasma adrenomedullin in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 131: 676-80, 1996.
 103. Hayashi M, Shimosawa T, Fujita T: Hyperglycemia increases vascular adrenomedullin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 258: 453-456, 1999.
 104. Hayashi M, Shimosawa T, Isaka M, Yamada S, Fujita R, Fujita T: Plasma adrenomedullin in diabetes. *Lancet* 350: 1449-1450, 1997.
 105. Nakamura K, Honda K, Ishikawa S, Kitamura K, Eto T, Saito T: Plasma adrenomedullin levels in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: close relationships with diabetic complications. *Endocrine J* 45: 241-246, 1998.
 106. Turk HM, Buyukberber S, Sevine A, Ak G, Ates M, Sari R, Savli H, Cigli A: Relationship between plasma adrenomedullin levels and metabolic control, risk factors and diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23: 864-867, 2000.
 107. García-Unzueta MT, Montalbán C, Pesquera C, Berrazueta JR, Amado JA: Plasma adrenomedullin levels in type 1 diabetes. Relationship with clinical parameters. *Diabetes Care* 21: 999-1003, 1998.
 108. Kinoshita H, Kato K, Kuroki M, Nakamura S, Kitamura K, Hisanaga S, Fujimoto S, Eto T: Plasma adrenomedullin in patients with diabetes. *Diabetes Care* 23: 253-254, 2000.
 109. Eto T, Washimine H, Kato J, Kitamura K, Yamamoto Y: Adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide impaired renal function. *Kidney Int* 49 (Supl. 55): S148-S149, 1996.
 110. Ishihara T, Yokota N, Hisanaga S, Fujimoto S, Hirayama N, Kato J, Kitamura K, Eto T: Increased plasma levels of mature form of adrenomedullin in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 52: 119-123, 1999.
 111. Washimine H, Yamamoto Y, Kitamura K, Tanaka M, Ichiki Y, Kangawa K, Matsue H, Eto T: Plasma concentration of human adrenomedullin in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 44: 389-393, 1995.
 112. Sato K, Hirata Y, Imai T, Iwashina M, Marumo F: Characterization of immunoreactive adrenomedullin in patients on hemodialysis. *Life Sci* 57: 189-194, 1995.
 113. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Cutrupi S, Tripeti G, Postorino M: Plasma adrenomedullin during acute changes in intravascular volume in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 1697-1703, 1998.
 114. Toepfer M, Schlosshauer M, Sitter T, Burchardi C, Behr T, Schiffl H: Effects of hemodialysis on circulating adrenomedullin concentrations in patients with end-stage renal disease. *Blood Purif* 16: 269-274, 1998.
 115. Shimosawa T, Kanozawa K, Nagasawa R, Mitarai T, Isoda K, Takahashi K, Ando K, Tozawa Y, Nagase M, Sasaki N, Fujita M, Takano K, Iiri T, Fujita T: Adrenomedullin amidation enzyme activities in hypertensive patients. *Hypertens Res* 23: 167-171, 2000.
 116. Cases A, Esforzado N, Vera M, Lario S, López-Pedret J, Jiménez W, Rivera-Fillat F: Niveles elevados de adrenomedulina en pacientes hipertensos en programa de hemodiálisis. *Nefrología* 2000 (en prensa).
 117. Cases A, Esforzado N, Lario S, Vera M, López-Pedret J, Rivera-Fillat F, Jiménez W: Increased plasma adrenomedullin levels in hemodialysis patients with sustained hypotension. *Kidney Int* 57: 664-70, 2000.