



# Hormony a układ sercowo-naczyniowy

## Hormones and the cardiovascular system

Katarzyna Łacka<sup>1</sup>, Adam Czyżyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

### Streszczenie

Hormony wywierają wpływ na wiele tkanek i narządów, w tym również na układ sercowo-naczyniowy (CVS). W zależności od rodzaju aktywności w obrębie CVS hormony dzieli się na działające hipotensyjnie lub presyjnie oraz działające chronotropowo dodatnio i ujemnie. Regulacja endokrynną w układzie krążenia może zachodzić na wielu drogach. Obok hormonów zwyczajowo wiązanych z CVS jest też wiele innych, niedawno odkrytych. Ich działanie może być bezpośrednie (przez swoiste receptory w ścianie naczyń lub w obrębie komórek serca) lub pośrednie (przez inne czynniki neuroendokryne). Ponadto, w przypadku hormonów steroidowych i tarczycy zaangażowane są nowo poznane, niezależne od regulacji transkrypcji, mechanizmy przekazywania sygnału — tak zwane „niegenomowe”. Spośród hormonów podwyższających ciśnienie tętnicze należy wymienić: urotensynę II, endoteliny, angiotensynę II, katecholaminy, aldosteron, hormon antydiuretyczny, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, hormon wzrostu i leptynę. Z kolei obniżają ciśnienie tętnicze następujące hormony: peptydy natriuretyczne, rodzina peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP), angiotensyna 1-7, substancja P, neurokinina A, grelina, hormon podobny do parathormonu (PTHrP), oksytocyna i hormony płciowe.

Hormonami wywołującymi w nadmiarze przyspieszenie czynności serca są: katecholaminy, endoteliny, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, leptyna i PTHrP. Te, które zwalniają czynność serca to: peptydy natriuretyczne, substancja P, neurokinina A, oksytocyna, angiotensyna 1-7. W pracy przedstawiono współczesne poglądy, dotyczące działania hormonów wpływających na serce i naczynia. Efekt działania części mediatorów nie zawsze jest taki sam i zależy między innymi od stężenia hormonu, receptora, na który oddziałuje; może podlegać kontrregulacji. Większość substancji odgrywa ważną rolę w patogenezie chorób CVS, przez co stanowią przedmiot badań w kierunku odkrycia nowych leków. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (5): 420-432)

**Słowa kluczowe:** hormony, układ sercowo-naczyniowy, patogeneza

### Abstract

Hormones have an influence on many tissues and organs, including the cardio-vascular system (CVS). Depending on their activity on CVS, they can be divided into 4 groups: having hypertensive or hypotensive influence and chronotropic positive or negative action.

Endocrine regulation in CVS may occur in many ways. Apart from hormones usually connected with CVS regulation, other more recently, discovered ones can act on it. A few of these act directly through specific receptors in heart or vessel wall cells, whereas some act indirectly — stimulating other neuroendocrine factors. Additionally, novel mechanisms of signal transduction have been discovered for steroid and thyroid hormones, which are independent of gene transcription regulation and are — known as “nongenomic”.

Hormones which increase blood pressure include: urotensin II, endothelins, angiotensin II, catecholamines, aldosterone, antidiuretic hormone, glucocorticosteroids, thyroid hormones, growth hormone and leptin. On the other hand, blood pressure can be decreased by: natriuretic peptides, the calcitonin gene-related peptide (CGRP) family, angiotensin 1-7, substance P, neurokinin A, ghrelin, Parathyroid hormone-related protein (PTHrP), oxytocin, and, sex hormones. Hormones which when appearing in excess increase the heart rate are: catecholamines, endothelins, glucocorticosteroids, thyroid hormones, leptin and PTHrP. Those which decrease the heart rate include: natriuretic peptides, substance P, neurokinin A, oxytocin, angiotensin 1-7. This paper describes the contemporary view of the functions of hormones which act on the vessel tree and heart. The particular effect of mediator depends on many circumstances i.e.: hormone concentration, receptor type. It may also undergo contraregulation.

The majority of those hormones play an important role in the pathogenesis of CVS diseases, which can result in the development of new medicines. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (5): 420-432)

**Key words:** hormones, cardiovascular system, pathogenesis



Dr med. Katarzyna Łacka, Katedra Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych,  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: K\_Lacka@wp.pl

## Wstęp

Hormony wywierają wpływ na wiele tkanek i narządów: rozwój płodu i dziecka, procesy wzrostowe komórek, ośrodkowy układ nerwowy (OUN), metabolizm, gospodarkę wodno-elektrolitową, rozwój szkieletu, czynności rozrodcze, uwalnianie innych hormonów, czynność układu immunologicznego, a także na układ sercowo-naczyniowy (CVS, *cardio-vascular system*).

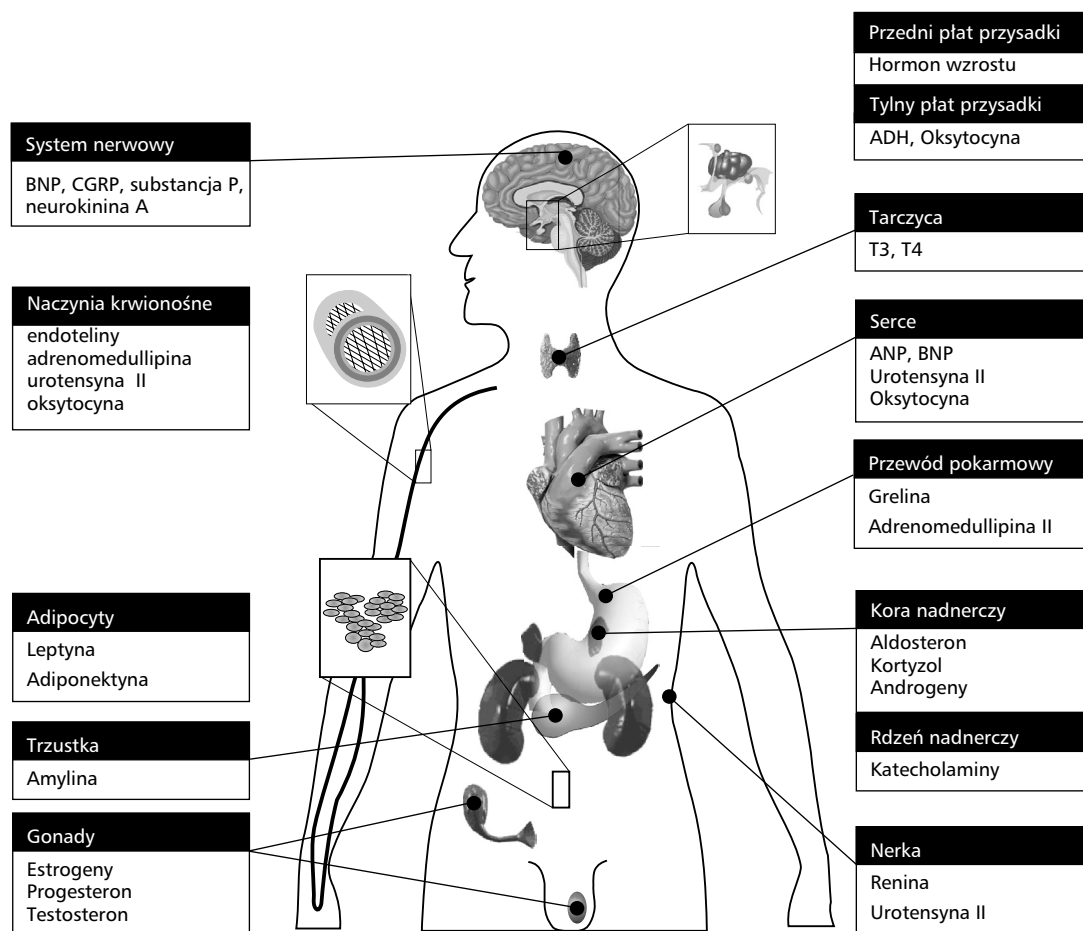
Endokrynną regulacja w układzie krążenia odbywa się przede wszystkim przez działanie „klasycznych” hormonów z nim związanych — układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone*), katecholaminy, hormon antydiuretyczny (ADH, *anti-diuretic hormone*). Nie są to jednak jedyne hormony związane z CVS. Nowe badania pozwoliły odkryć w ścianie naczyń krwionośnych i komórkach serca receptory hormonów, których funkcji dotychczas nie łączono z krążeniem. Istnieje też grupa substancji, które modulując działanie układu neuroendokrynnego pośrednio — aczkolwiek w sposób znaczący — wpływają na krążenie.

Wydzielane są one przez klasyczne gruczoły endokrynne oraz wiele innych narządów i tkanek. Miejsca wydzielania najważniejszych hormonów wpływających na CVS przedstawiono na rycinie 1.

W zależności od rodzaju oddziaływania hormonów na serce i ciśnienie tętnicze można je podzielić na: 1) wykazujące działanie presyjne i hipotensyjne oraz 2) chronotropowo dodatnie i ujemnie (tab. I).

Poznanie roli wszystkich grup hormonów ma niebagatelne znaczenie dla współczesnej medycyny, ponieważ są one zaangażowane w procesy patologiczne w CVS. Badacze podkreślają tu przede wszystkim udział w rozwoju nadciśnienia tętniczego, miażdżycy i w efekcie choroby niedokrwiennej serca oraz niewydolności krążenia. Zwraca się także uwagę na niektóre typy arytmii oraz kardiomiopatii. Nie można również pominąć faktu, że poznanie układów regulacyjnych daje możliwość ingerencji terapeutycznych.

Niniejszy przegląd skupia się na krótkiej charakterystyce wpływu poszczególnych hormonów ze wszystkich wyżej wymienionych grup na funkcję naczyń i serca oraz krótko podsumowuje ich udział w procesach



Rycina 1. Miejsce wydzielania najważniejszych hormonów wpływających na układ sercowo-naczyniowy

Figure 1. Secretion of hormones influencing the cardiovascular system

**Tabela I. Hormony działające presyjnie i hipotensyjnie oraz chronotropowo dodatnio i ujemnie****Table I. Hormones having hypertensive and hypotensive influence and chronotropic positive or negative action**

Presyjne	Hipotensyjne
Angiotensyna II	Angiotensyna 1–7
Aldosteron	Peptydy natriuretyczne
Endoteliny	Rodzina CGRP
Katecholaminy	Substancja P, neurokinina A
Wazopresyna	Grelina
Glikokortykosteroidy	PTHrP
Hormony tarczycy	Hormony płciowe
Hormon wzrostu	Oksytocyna
Urotensyna II	Medullipina
Leptyna	Urodylatyna
	Anandamid
Chronotropowo dodatnio	Chronotropowo ujemnie
Katecholaminy	Peptydy natriuretyczne
Endoteliny	Substancja P, neurokinina A
Glikokortykosteroidy	Oksytocyna
Hormony tarczycy	Angiotensyna 1–7
Leptyna	Anandamid
PTHrP	

CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) — peptyd związany z genem kalcytoniny; PTHrP (*parathyroid hormone related peptide*) — białko podobne do parathormonu

patologicznych. Wiele przedstawionych tu faktów to informacje stosunkowo nowe, więc z konieczności część z nich pochodzi z badań *in vitro* lub przeprowadzonych na zwierzętach (jest to sygnalizowane w tekście).

## Układ renina–angiotensyna–aldosteron

Renina powstaje z preproreniny (preprorenina–prorenina–renina) w komórkach aparatu przykłębuszkowego nerek oraz (w mniejszym stopniu) w ścianie naczyń i OUN. Głównym zadaniem reniny jest odszczepienie angiotensyny I (Ang I, *angiotensin I*) z angiotensynogenu, który z kolei jest syntetyzowany przede wszystkim przez hepatocyty, ale także komórki mózgu, serca, ściany naczyń, nerek i nadnerczy.

Z Ang I (1–10) pod wpływem enzymu konwertującego (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) powstaje angiotensyna II (1–8) (Ang II), wykazująca swoje docelowe działanie przez wiązanie z receptorami AT<sub>1</sub> i AT<sub>2</sub>. Wyróżnia się również receptory AT<sub>3</sub> i AT<sub>4</sub> o niejasnej roli (możliwy udział w uwalnianiu inhibitora aktywatora plazminogenu [PAI 1, *plasminogen activator inhibitor 1*]) [1].

Wyżej przedstawiona droga (tzw. „klasyczna”) nie jest jedyną, na której dochodzi do przemian w układzie

RAA. Obok niej istnieją też szlaki alternatywne — na przemianę angiotensynogenu do Ang I wpływają: katepsyna G, toniny, tkankowy aktywator plazminogenu, a na przemianę Ang I do Ang II — chymaza oraz enzym generujący Ang II wrażliwy na chymostatynę (CAGE, *chymostatin-sensitive angiotensin II-generating enzyme*) [2].

Receptory AT<sub>1</sub>, dominujące w procesach fizjologicznych, znajdują się w ścianie naczyń krwionośnych (śródbłonek i komórki mięśniówki), sercu, nerkach, nadnerczach, OUN, a ich aktywacja prowadzi do zwiększenia napływu wapnia do wnętrza komórki i jego mobilizacji z puli wewnątrzkomórkowej. Receptory AT<sub>2</sub> antagonizują działanie AT<sub>1</sub>, odgrywają ważną rolę w rozwoju płodowym, u osób dorosłych zlokalizowane są w sercu, naczyniach i nerkach [3].

Angiotensyna II w CVS powoduje: skurcz naczyń, wzrost wartości ciśnienia tętniczego oraz zwiększenie kurczliwości mięśnia sercowego. Wpływa ona bezpośrednio na komórki mięśniówki, wywołując ich skurcz oraz zwiększa ilość reaktywnych cząsteczek tlenowych — które wpływają na apoptozę komórek śródbłonna i obniżenie stężenia tlenu azotu (NO, *nitric oxide*).

Ponadto Ang II wykazuje efekt mitogenny zarówno w komórkach mięśni gładkich naczyń, jak i miokardium. Zwiększa aktywność układu współczulnego, powoduje wzrost wydzielania aldosteronu, wazopresyny i innych substancji presyjnych (np. endoteliny 1).

Jest ona czynnikiem integrującym wszystkie powyższe procesy i pozwala na utrzymanie właściwych wartości ciśnienia tętniczego i perfuzji narządów w różnych warunkach. Jest szczególnie ważna w szybkiej regulacji zachodzącej przy zmianach położenia (np. z poziomego na pionowe).

Obok Ang I i II występują Ang III (2–8) i IV (3–8) o słabym działaniu presyjnym oraz angiotensyna (1–7) powodująca rozszerzenie naczyń i obniżenie wartości ciśnienia tętniczego [4].

Aldosteron scharakteryzowano poniżej w grupie hormonów steroidowych.

## Katecholaminy

Katecholaminy działają poprzez receptory adrenergiczne —  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  i  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  oraz dopaminergiczne (dopamina). Ich zwiększone wydzielanie następuje pod wpływem wysiłku fizycznego, stresu — na przykład zawału serca, krwawienia, zabiegów chirurgicznych, hipoglikemii czy hipoksemii.

Katecholaminy, wiążąc się z receptorem  $\alpha_1$  powodują skurcz mięśniówki gładkiej naczyń, natomiast wiążąc się z receptorem  $\beta_2$  (przede wszystkim adrenalina) wywołują jej rozkurcz, szczególnie w łożysku naczyniowym mięśni szkieletowych. Receptory  $\alpha_2$  są głównie zlokalizowane na zakończeniach presynaptycznych

i ich najważniejszą funkcją jest hamowanie uwalniania noradrenaliny [5].

Przez wiązanie z receptorem  $\beta_1$  katecholaminy powodują efekt chrono-, dromo-, i inotropowo dodatni. Wywołuje to wzrost pojemności minutowej serca, kurczliwości mięśnia sercowego oraz częstotliwości rytmu serca. Przy długotrwałym pobudzeniu dochodzi do przerostu mięśnia sercowego, zaburzeń rytmu serca i zwiększenia ryzyka wystąpienia nagłej śmierci sercowej. Pobudzenie receptora  $\beta_3$  w sercu wywołuje efekt przeciwny — zmniejszając częstotliwość i siłę skurczów [6].

Wzrost aktywności układu współczulnego skutkuje ponadto wzmożoną sekrecją reniny, zwiększeniem aktywności układu RAA i wzrostem leptynemii, co wraz ze wzrostem oporu obwodowego potęguje wzrost ciśnienia tętniczego.

U chorych na nadciśnienie tętnicze graniczne stwierdza się zwiększenie pojemności minutowej serca związanej ze stymulacją receptora  $\beta$  w sercu oraz zwiększoną aktywność układu współczulnego, przy prawidłowym oporze obwodowym.

U chorych na nadciśnienie tętnicze utrwalone obserwuje się zwiększenie oporu obwodowego w wyniku stałej stymulacji receptorów  $\alpha_1$  adrenergicznych oraz przebudowę ścian naczyń krwionośnych [7].

## Endoteliny

Te 21-aminokwasowe peptydy zostały odkryte przez Yanagisawę i wsp. w 1988 roku. Produkowane są przez komórki endotelium i uważane za jedne z najważniejszych substancji wazokonstrykcyjnych w organizmie (siła działania oraz rozpowszechnienie receptorów) [8].

Rodzina endotelin składa się z 3 białek — endoteliny-1, -2, -3 — różniących się składem aminokwasowym. Wszystkie powodują zwężenie naczyń w różnych częściach ciała, aczkolwiek różnią się między sobą aktywnością [9].

Wydzielanie endotelin jest stymulowane przez: noradrenalinę, Ang II, ADH, serotoninę, lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor*  $\beta$ ), natomiast hamowane przez bradykininę, NO, prostaglandynę E2 (PGE2), prostacyklinę (PGI2), przedsionkowy i mózgowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*; BNP, *brain natriuretic peptide*) i adrenomedullinę.

Endoteliny działają poprzez dwa typy receptorów ET — A i B. Pierwsze z nich (ET<sub>A</sub>) — pobudzane głównie przez endotelinę-1 — wywołują skurcz mięśniówki gładkiej naczyń. Natomiast obecne głównie na komórkach śródbłonna ET<sub>B</sub> powodują uwolnienie NO, PGI2, ANP i adrenomedulliny w odpowiedzi na pobudzenie endoteliny-1 lub -3. Wywołuje to rozkurcz mięśniówki naczyń, jednak w niektórych łożyskach (serce,

duże naczynia) receptor ET<sub>B</sub> może powodować przeciwny skutek [10].

Ze względu na przedstawione, stojące w opozycji mechanizmy, działanie endotelin na naczynia jest dwufazowe. Początkowo wywołują krótkotrwałe rozkurcz i spadek ciśnienia tętniczego, po którym następuje wazokonstrykcja i efekt presyjny. Ponadto endoteliny powodują wzrost i proliferację komórek mięśni gładkich oraz wpływają dodatnio na układ RAA (efekt nerkowy) i katecholaminy [11, 12].

W sercu endotelina-1 powoduje skurcz naczyń wieńcowych, wykazuje dodatni efekt mitogeny (remodeling i przerost mięśnia sercowego) chrono- i inotropowy [13]. Ma również działanie arytmogenne, które wiąże się najprawdopodobniej z jej niedokrwiem w rezultacie skurczu naczyń wieńcowych [14].

Endoteliny mają związek z powstawaniem nadciśnienia tętniczego i innych patologii CVS, a obecnie trwają próby zastosowania ich antagonistów w celach leczniczych.

## Czynniki natriuretyczne

Wyróżnia się trzy główne peptydy natriuretyczne: ANP — wykazujący ekspresję w miocytach przedsionków i komór; BNP — obecny w OUN oraz miocytach przedsionków i komór; peptyd natriuretyczny typu C (CNP, *C-type natriuretic peptide*) — obecny z kolei w OUN i komórkach śródbłonna.

Przedsionkowy peptyd natriuretyczny i BNP kodowane są przez dwa oddzielne geny w obrębie chromosomu 1. (1p36.2), natomiast gen *CNP* ma *locus* 17q21 [15, 16.]

Działają poprzez swoje receptory NPR-A, NPR-B i NPR-C (*natriuretic peptide receptor type A, B, C*). Typ C dotychczas uważano za receptor odpowiedzialny za inaktywację peptydów natriuretycznych, jednak ostatnio dowiedziono jego roli w hamowaniu włóknienia serca i hiperpolaryzacji komórek mięśniówki naczyń [17]. Receptory dla peptydów natriuretycznych zlokalizowane są w ścianie naczyń krwionośnych, OUN, nerkach, nadnerczach i płucach.

Działając na naczynia, powodują: zmniejszenie napięcia mięśniówki naczyń, rozszerzenie naczyń oraz zwiększenie przepuszczalności włośniczek, wywołując spadek ciśnienia tętniczego oraz wzrost hematokrytu. Peptydy natriuretyczne hamują również proliferację miocytów naczyń [18].

Przedsionkowy peptyd natriuretyczny i BNP hamują aktywność chemo- i baroreceptorów, prowadząc do zmniejszenia impulsacji współczulnej, co wraz ze zwiększonym napięciem nerwu błędnego skutkuje spadkiem częstotliwości rytmu serca i zmniejszeniem jego rzutu. Przedsionkowy peptyd natriuretyczny ha-

muje apoptozę i przerost kardiomiocytów oraz (wraz z BNP i CNP) procesy włóknienia zachodzące w sercu. Ma również działanie kardioprotekcyjne (szczególnie podczas niedotlenienia i reperfuzji), co być może uda się wykorzystać w przyszłości w leczeniu pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi [19].

Do działania hipotensyjnego dołączają się jeszcze: supresja układu RAA, endotelin, ADH i katecholamin oraz podstawowe działanie w nerkach — natriureza, wzrost frakcji filtracyjnej i filtracji kłębuszkowej. Poprzez wpływ na ośrodki głodu i pragnienia peptydy natriuretyczne zmniejszają pobór wody i sodu [20].

## Hormon antydiuretyczny

Jest nonapeptydem syntetyzowanym w jądrach nadwzrokowym i przykomorowym podwzgórza i wraz z nerofizyną II przemieszcza się drogą aksonalną do tylnego płata przysadki, skąd jest wydzielany. Gen dla ADH znajduje się w obrębie chromosomu 20. (20p13) i koduje białko prekursorowe, na które składają się ADH, nerofizyna II oraz glikoproteina — kopeptyna [21].

Wpływ na CVS w dużym stopniu zależy od stężenia ADH w osoczu i typu receptora, na który oddziałuje. Istnieją 3 typy swoistych receptorów dla ADH:  $V_1$  — zlokalizowany w naczyniach, sercu i płytkach krwi,  $V_2$  — w nefronie,  $V_3$  — odpowiedzialny za sekrecję kortykotropiny w przysadce. Może on również pobudzać „niewybiórczo”: receptor oksytocyny (OTR — poza układem rozrodczym i sutkiem występuje w śródbłonku) i purynergiczny 2 (P2R — występuje w śródbłonku).

Wpływ hipertensyjny w warunkach fizjologii wynika przede wszystkim ze stymulacji receptora  $V_2$ . Zachodzi ona głównie przy niskich stężeniach hormonu i prowadzi do wzrostu objętości i spadku osmolalności osocza. Za efekt antydiuretyczny odpowiada przede wszystkim mobilizacja akwaporyny 2 w cewkach zbiorczych nefronu [22].

Hormon antydiuretyczny wpływa bezpośrednio (przez stymulację receptora  $V_1$ ) oraz pośrednio (przez potencjalizację działania innych presorów) na skurcz mięśniówki gładkiej naczyń. Odbywa się to przy wysokich stężeniach ADH — na przykład w początkowych fazach wstrząsu. W niektórych częściach łożyska dochodzi natomiast do rozkurczu, związanego ze stymulacją OTR.

Jednoznaczne określenie wpływu ADH na mięsień sercowy jest trudne ze względu na zależność efektu od dawki i jednoczesny wpływ na naczynia wieńcowe, a badania przynoszą tutaj sprzeczne wyniki. O ile sam ADH wydaje się działać inotropowo dodatnio w małych dawkach, to jednak w eksperymentach *in vivo* przeprowadzonych na zwierzętach uzyskano przeciwny efekt. Wiąże się go z jednocześnie zachodzącym skur-

czem naczyń wieńcowych ( $V_1$ ) i następowym spadkiem kurczliwości miocytów oraz wpływem mechanizmów autoregulacyjnych. Pobudzenie OTR wywołuje natomiast efekt inotropowo ujemny z rozkurczem mięśniówki naczyń wieńcowych [23, 24].

## Hormon wzrostu (GH) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1)

Ludzki hormon wzrostu (hGH, *human growth hormone*) syntetyzowany jest przez somatotropy przedniego płata przysadki i funkcjonalnie wiąże się z insulinopodobnym czynnikiem wzrostu 1 (IGF-1, *insulin like growth factor-1*) — wydzielanym głównie w wątrobie w odpowiedzi na hormon wzrostu (GH, *growth hormone*).

Ludzki hormon wzrostu stanowi łańcuch 191 aminokwasów połączonych 2 mostkami siarczkowymi [25]. Gen 1. hormonu wzrostu — jego podstawowej wydzielanej formy — leży w obrębie chromosomu 17. w regionie 17q22–q24. Należy on do rodziny 5 genów leżących w tej lokalizacji, a jego produkt może przyjmować 5 izoform, w zależności od obróbki mRNA [26].

Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 jest jednołańcuchowym, 70-aminokwasowym peptydem, połączonym przez 3 mostki siarczkowe i jest kodowany przez gen znajdujący się w regionie 12q22–q24.1 [27].

Wpływ tych hormonów na CVS wiąże się przede wszystkim z ich działaniem długofalowym jako czynników wzrostu, natomiast w dużo mniejszym stopniu z efektami wywołanymi krótkotrwałym wzrostem wydzielania.

Hormon wzrostu i IGF-1 stanowią ważne czynniki mitogenne dla kardiomiocytów — są niezbędne do prawidłowego rozwoju serca oraz odgrywają rolę w jego przebudowie (remodelingu).

Ich niedobór wiąże się ze zmniejszoną masą serca, spadkiem objętości późno rozkurczowej oraz zmniejszoną frakcją wyrzutową. Dodatkowo, u pacjentów z niedostatecznym stężeniem GH obserwuje się przyspieszony rozwój miażdżycy. W rezultacie powoduje to zwiększoną śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [28, 29]. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 może bezpośrednio zwiększać kurczliwość komórek mięśniowych w drodze zależnej od stężenia jonów  $Ca^{2+}$  [30].

Wzmocniona sekrecja GH i IGF-1 wywołuje przerost komórek mięśniowych serca ze spadkiem obciążenia lewej komory oraz poprawę właściwości zarówno kurczliwych, jak i rozkurczowych [31]. Niemniej jednak przy przedłużaniu się tego stanu dochodzi do znacznego przerostu mięśnia sercowego, upośledzenia funkcji skurczowej, zaburzeń energetyki komórek serca oraz nadciśnienia tętniczego [32].

Podsumowując, należy stwierdzić, że w kontekście CVS zarówno niedobór, jak i nadmiar tych hormonów w dłuższej skali czasowej wydają się niekorzystne.

Nowe badania wskazują również na rolę tych hormonów w nadciśnieniu tętniczym — niskie stężenie IGF-1 wiąże się ze wzrostem oporu obwodowego, a u pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z większym ryzykiem przerostu mięśnia sercowego [33]. Dokładna rola osi GH/IGF-1 w patologii CVS wymaga jednak wyjaśnienia.

### Substancja P, neurokinina A

Należą do rodziny tachykinin, 4 peptydów (substancja P, neurokinina A, neuropeptyd K oraz neuropeptyd  $\gamma$ ) kodowanych przez wspólny gen *TAC 1* — prekursor dla tachykinin (7q21–q22) [34].

Tachykininy zmniejszają kurczliwość i częstotliwość rytmu serca, przy czym neurokinina wykazuje działanie silniejsze. Efekt chronotropowy prawdopodobnie wiąże się z wpływem na neurony cholinergiczne, choć neurokinina wydaje się również działać bezpośrednio na automatyzm serca.

Z kolei na naczynia działa silniej substancja P, powodując rozkurcz naczyń poprzez wpływ na śródbłonek (NO) [35].

### Urotensyna II

Zidentyfikowana ponad 30 lat temu jako hormon u ryb okazała się w ostatnich latach istotnym regulatorem napięcia naczyniowego wśród ssaków, w tym człowieka [36].

Ten cykliczny heptapeptyd kodowany jest przez gen *UTS2* o *locus* 1p36.

Urotensyna II stanowi istotny regulator napięcia naczyniowego, zwłaszcza krążenia mózgowego, nerkowego w sercu i aorcie piersiowej. Jej efekt wazokonstrykcyjny jest wielokrotnie silniejszy od endoteliny-1 (8–110 razy) [37].

Dotychczas nie sprecyzowano dokładnej roli urotensyny II.

### Rodzina CGRP

Do tej rodziny białek należą: białko związane z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), adrenomedullina oraz amyлина.

Białko związane z genem kalcytoniny, zidentyfikowane w 1982 roku, to 37-aminokwasowy peptyd kodowany przez gen kalcytoniny (11p15.2–p15.1). Jego ekspresję obserwuje się w mózgu, jelicie, nerwach okołonaczyniowych [38].

Jest jednym z najsilniejszych znanych wazodylatorów w całym krwiobiegu, a szczególnie w mikrokrążeniu. Powoduje spadek napięcia mięśniówki naczyń w sposób bezpośredni (przez specyficzny receptor) lub pośredni (przez wzrost syntezy NO) oraz hamuje wzrost i proliferację komórek mięśni gładkich [39]. Dzia-

ła antagonistycznie w stosunku do układu RAA, układu współczulnego oraz endoteliny oraz wykazuje działanie kardioprotekcyjne [40].

Adrenomedullinę odkryto w 1993 roku [41]. Jest ona 52-aminokwasowym białkiem, syntetyzowanym przez liczne typy komórek — w tym komórki śródbłonka oraz mięśniówki. Może pobudzać receptor własny lub CGRP, wywołując efekt naczyniorozkurczowy słabszy niż CGRP [42].

Oba powyższe hormony związane są z patologią CVS, ich stężenie koreluje ze stopniem nadciśnienia tętniczego, a CGRP ma związek z naczynioruchową patogenezą migreny.

Amylina produkowana głównie przez komórki B trzustki wywołuje najmniejszą wazodylatację i prawdopodobnie nie odgrywa roli w regulacji ciśnienia tętniczego [43].

### Białko podobne do parathormonu (PTHrP)

Białko podobne do parathormonu (PTHrP, *parathyroid hormone related peptide*) pierwotnie wyizolowano z komórek raka płuca w 1987 roku jako czynnik związany z nowotworem złośliwym, odpowiedzialny za hiperkalcemię [44]. Rok później Suva i wsp. sklonowali gen tego czynnika położony w obrębie chromosomu 12. — 12p12.1–p11.2 [45]. Oddziałuje on z receptorem dla PTH (PTH1R), który jest obecny w wielu tkankach — w tym w naczyniach (śródbłonku, mięśniówce gładkiej) i sercu.

Białko podobne do parathormonu endokrynnie może powodować wazodylatację i w konsekwencji spadek wartości ciśnienia tętniczego, dzieje się to jednak przy stężeniach wyższych niż fizjologiczne. Oddziałuje on jednak jako czynnik parakryny, syntetyzowany lokalnie w mięśniówce gładkiej naczyń w odpowiedzi na czynniki presyjne (Ang II, endotelinę, noradrenalinę) oraz stymulację mechaniczną (np. balon stosowany w technikach wewnątrznaczyniowych). Jego uwolnienie powoduje spadek oporu w wielu łożyskach naczyniowych, między innymi naczyniach wieńcowych, nerce, łożysku i gruczole sutkowym, najprawdopodobniej poprzez stymulację receptora PTHR1 [46, 47].

Białko podobne do parathormonu działa też parakrynnie jako pozytywny czynnik inotropowy, zwłaszcza w niedokrwionym mięśniu sercowym. Efekt ten jednak może być szkodliwy w warunkach nadciśnienia tętniczego czy u starszych osobników (dane pochodzące z doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach) [48].

Odkrycie roli PTHrP w lokalnej wazodylatacji oraz jego ochronny lub, w pewnych warunkach, szkodliwy wpływ na komórki serca czyni z niego potencjalny cel interwencji terapeutycznych w chorobach CVS.

## Adiponektyna

Produkt genu *apM1* — adiponektyna posiada właściwości przeciwzapalne i odgrywa istotną rolę dla gospodarki lipidowej [49]. Wydaje się, że jest szczególnie ważna w patofizjologii CVS i wiąże się z takimi jednostkami jak otyłość, cukrzyca typu II, nadciśnienie, miażdżycy i choroba niedokrwienna serca [50, 51].

Jest ligandem dla dwóch typów receptorów: AdipoR1 i AdipoR2. Na modelach zwierzęcych wykazano, że AdipoR1 jest spotykany we wszystkich tkankach (szczególnie w mięśniach szkieletowych), natomiast typ 2 jest obecny przede wszystkim w wątrobie [52].

Adiponektyna jest czynnikiem antyaterogennym, stymuluje produkcję NO w komórkach śródbłonna naczyń, a jej niskie stężenie wiąże się z ryzykiem wystąpienia incydentów wieńcowych [53, 54]. Ma ona również wpływ kardioprotekcyjny w warunkach niedotlenienia — jej niedobór wiąże się z większym obszarem zawału, zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych i nasileniem apoptozy [55]. Jest ona obiecującym kandydatem do wykorzystania w terapii chorób CVS.

## Oksytocyna

Oksytocyna podobnie jak ADH jest nonapeptydem i wydzielają ją te same struktury podwzgórza co ADH. Oprócz znanej roli jaką odgrywa w fizjologii rozrodu, wpływa na funkcje poznawcze oraz działa jako istotny regulator gospodarki wodno-elektrolitowej i CVS.

Gen kodujący preprohormon zlokalizowany jest w obrębie chromosomu 20. (20p13) [56]. Oddziałuje ona na specyficzny receptor OTR, obecny w tkankach układu rozrodczego oraz tkankach pozagenitalnych — nerkach, przysadce, gruczole sutkowym oraz sercu [57].

Oksytocyna para- i endokrynnie powoduje sekrecję czynników natriuretycznych w sercu. Powoduje również spadek częstotliwości rytmu serca oraz spadek oporu w naczyniach wieńcowych, ale jej fizjologiczne znaczenie wymaga dalszych badań [58].

## Leptyna

Rolą tego wydzielanego przez adipocyty hormonu jest przede wszystkim regulacja bilansu energetycznego (*leptos* z greckiego — szczupły, chudy). Odgrywa on również ważną rolę w regulacji wielu innych aspektów homeostazy ustroju — w tym CVS.

Hormon o masie 13,4 kD kodowany jest przez gen *LEP* o *locus* 7q31.3, który sklonowano u człowieka w 1994 roku [59]. Zidentyfikowano również swoisty receptor dla leptyny, kodowany przez gen *LEPR* [60].

W świetle badań przeprowadzonych w ostatnich latach na zwierzętach i u ludzi należy przyjąć, że lepty-

na ma działanie presyjne, aczkolwiek pogląd ten wciąż budzi pewne kontrowersje [61]. W badaniach przeprowadzonych u ludzi potwierdzono (po wyłączeniu innych czynników) korelację między stężeniem leptyny a ciśnieniem tętniczym [62].

Do końca nie poznano mechanizmu w jakim ten „hormon sytości” wpływa na ciśnienie tętnicze, niemniej jednak wydaje się, że główną rolę odgrywa tutaj aktywacja układu współczulnego odbywająca się na poziomie OUN. Eksperymentalnie potwierdzono to działanie najpierw u zwierząt, a potem w niektórych badaniach również u ludzi [63]. Dokładne omówienie interakcji leptyna–układ współczulny przekracza ramy niniejszego opracowania. W dużym uproszczeniu można uznać, że poprzez inne neuropeptydowe mediatory (szczególnie melanokortynę) dochodzi do lokalnego (m.in. nerki, nadnercza) pobudzenia adrenergicznego [64].

Interakcje między leptyną a funkcją serca są obecnie przedmiotem licznych badań ze względu na rolę jaką może odgrywać długotrwała hiperleptynemia, stwierdzana u osób otyłych z chorobami CVS.

Krótkotrwały wzrost leptynemii powoduje spadek częstotliwości rytmu serca, natomiast przy przedłużaniu się tego stanu (powyżej tygodnia) pojawia się efekt odwrotny. Dlatego przetrwała hiperleptynemia wiąże się ze zwiększeniem obciążenia serca, co, jak potwierdzają badania obserwacyjne przeprowadzone u ludzi, przekłada się na hipertrofię i dysfunkcję mięśnia sercowego [65].

Wykazano również, że niedobór leptyny może prowadzić do przerostu miocytów oraz zaburzeń funkcji skurczowej i rozkurczowej serca, jej nadmiar z kolei do zaburzeń kurczliwości [66].

## Grelina

Grelina pochodzi od preporgreliny, której gen *GHRL* leży w obrębie chromosomu 3. (3p26–p25) [67]. Ze względu na swoją funkcję w regulacji gospodarki energetycznej nazywa się ją „hormonem głodu”, niemniej jednak odgrywa rolę w wielu innych procesach fizjologicznych.

Receptory dla greliny znajdują się w przysadce (uwalnianie GH), ale również w wielu innych komórkach między innymi układu pokarmowego, narządów rozrodczych, jak również tętnicach, żyłach i sercu [68].

Grelina zmniejsza opór obwodowy, zwiększa natomiast indeks sercowy oraz objętość wyrzutową. Efektem tym towarzyszy spadek średniego ciśnienia tętniczego (bez wpływu na częstotliwość rytmu serca oraz ciśnienie tętnicze w krążeniu małym). Dodatkowo stwierdzono spadek częstości apoptozy komórek serca i śródbłonna pod wpływem tego hormonu [69, 70].

Oddziaływanie to odbywa się najprawdopodobniej przez swoiste receptory greliny, niezależnie zarówno od NO, jak i GH. Obecność receptorów greliny potwierdzono w komórkach miokardium i tętnic [68]. Ponadto grelina ośrodkowo obniża aktywność układu współczulnego.

Korzystny wpływ na CVS daje nadzieję na terapeutyczne zastosowanie greliny u pacjentów z niewydolnością serca, a szczególnie z kacheksją (ze względu na właściwości anaboliczne) sercowopochodną [71].

## Hormony steroidowe

Ze względu na budowę chemiczną posiadają one właściwość przenikania przez błony biologiczne, co powoduje że mogą oddziaływać z receptorami położonymi wewnątrzkomórkowo. Te receptory — tak zwane jądrowe są w istocie aktywowanymi ligandem czynnikami transkrypcyjnymi i przez wiązanie do specyficznych, kontrolnych regionów DNA regulują transkrypcję poszczególnych genów. Ze względu na powyższy mechanizm efekty wywierane w ten sposób nazywane są „genomowymi” i charakteryzują się stosunkowo dużym opóźnieniem w stosunku do bodźca. Obok tych klasycznych mechanizmów coraz większą uwagę zwraca się obecnie na efekty tak zwane „niegenomowe”, charakteryzujące się krótkim czasem reakcji (sekundy, minuty). Zgromadzone dane nie pozwalają obecnie w pełni zrozumieć natury efektów „niegenomowych” — nie są one zależne od syntezy RNA czy białek (mogą zachodzić w obecności inhibitorów syntezy białek czy RNA), a ich działanie może być odtworzone nawet dla hormonów związanych z nieprzechodzącymi przez błonę czynnikami. Dla części z nich udało się zidentyfikować receptory błonowe, jednak nie w każdym przypadku ich rola jest jasna. Mimo że stwierdzono na przykład istnienie błonowego receptora progesteronu, to dotychczas nie wykazano jego obecności w naczyniach, które z kolei wykazują reakcje typowe dla efektów „niegenomowych”.

## Aldosteron

Aldosteron wydzielany jest przez warstwę kłębkową nadnerczy, w odpowiedzi na pobudzenie innymi presorami — głównie Ang II, hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), jony  $K^+$ , endorfinę, serotoninę, endotelinę-1. Przeciwnie na jego sekrecję działają dopamina i ANP.

Obok głównego zadania aldosteronu jakim jest regulacja gospodarki elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, aldosteron może prowadzić do włóknienia mięśnia sercowego i ściany naczyń, zmniejszenia podatności naczyń, zwiększenia wytwarzania tkankowego in-

hibitora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*) oraz ma działanie prozakrzepowe [72, 73].

„Niegenomowe” efekty obejmują działanie inotropowe ujemne oraz mają ambiwalentny wpływ na naczynia — w komórkach śródbłonna następuje wzrost syntezy NO, a w komórkach mięśniowych wzrost stężenia  $Ca^{2+}$ , co zwiększa ich odpowiedź na czynniki naczynioskurczowe. Wydaje się, że naczynioskurczowe i rozkurczowe działania buforują się wzajemnie, a efekt sumaryczny zależy od typu łożyska naczyniowego i lokalnych warunków. Gros i wsp. zaobserwowali, że wpływ na warstwę mięśniową jest podobny również dla estrogenów i kortyzolu [74].

## Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy wydzielane są przez warstwę pasmową nadnerczy i działają przez receptor jądrowy (rola receptora błonowego pozostaje niewyjaśniona) [75].

### Efekty genomowe

W naczyniach receptor glikokortykosteroidowy jest obecny zarówno w komórkach śródbłonna, jak i mięśniówki. Pobudzenie go w komórkach śródbłonna powoduje spadek syntezy wazodylatorów (m.in. prostacykliny i NO), natomiast w komórkach mięśni glikokortykosteroidy wpływają w wielu mechanizmach na wiązanie presorów. Potencjalizują w ten sposób działanie wazokonstryktorów (katecholamin oraz Ang II).

Efekt działania w naczyniach zależy od aktywności dehydrogenazy  $11\beta$ -hydroksysteroidowej ( $11\beta$ -HSD), która odpowiada za obustronną konwersję kortyzolu do nieaktywnego kortyzonu. Zaburzenia ekspresji  $11\beta$ -HSD są prawdopodobnie zaangażowane w patogenezę pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz zespołu metabolicznego [76].

Powodują one również wzrost kurczliwości mięśnia sercowego — prawdopodobnie przez wpływ na zmianę stosunku receptorów  $\beta_1$  do  $\beta_2$  w sercu [77].

### Efekty niegenomowe

W przypadku działania kortyzolu w CVS są bardzo słabo poznane. Wydaje się jednak, że wpływ glikokortykosteroidów na komórki śródbłonna i mięśniówki jest taki sam jak aldosteronu [78].

Ponadto w nerkach przez receptor mineralokortykoidowy glikokortykosteroidy wywołują efekt podobny do aldosteronu, natomiast poprzez receptor glikokortykoidowy wywołują retencję sodu i wody.

## Hormony płciowe

Produkowane są one głównie przez gonady, nadnercza, a znaczna ich pula pochodzi z konwersji obwodowej prekursorów steroidowych.



Ta grupa hormonów ma znaczny wpływ na funkcjonowanie układu krążenia, co wyjaśnia, przynajmniej częściowo, występowanie istotnych różnic w epidemiologii schorzeń tego układu między mężczyznami a kobietami.

## Estrogeny

W komórkach ściany naczyń stwierdzono ekspresję genów jądrowych receptorów estrogenowych:  $\alpha$  — dominujący w komórkach mięśniowych oraz  $\beta$  — w komórkach śródbłonna. Oba te hormony mogą również wywoływać efekty niegenomowe, a ostatnio dowiedziono również obecności enzymów biorących udział w konwersji estronu w komórkach endotelium — ich obecność prawdopodobnie wiąże się z aterosogenezą [79].

### *Efekty genomowe*

Ekspresja wielu genów podlega regulacji przez estrogeny, między innymi cyklooksygenazy, syntazy prostacyklinowej, syntazy NO (NOS, *nitric oxide synthase*), kolagenu, elastyny, metaloproteinaz, enzymów związanych z syntezą antyoksydantów i innych [80, 81]. Estrogeny stymulują podziały komórek śródbłonna, natomiast w przeciwieństwie do androgenów mają działanie antyproliferacyjne w stosunku do miocytów ściany naczyń [82]. Ponadto zmniejszają ekspresję receptora  $AT_1$  w tych ostatnich [83]. Stymulowanie syntezy antyoksydantów i NO oraz działanie antyproliferacyjne przekładają się na działanie przeciwmiażdżycowe. Dane doświadczalne wskazują również na efekt przeciwny — uczestniczą one w rozwoju zmian zapalnych oraz biorą bezpośredni udział w formowaniu się blaszki miażdżycowej (zwłaszcza przez receptor  $\beta$ ) oraz jej destabilizacji (wzrost syntezy metaloproteinaz) [79, 84].

### *Efekty niegenomowe*

Połączenie z receptorem błonowym powoduje wzrost syntezy NO i wazodylatację, jednak ma permissywny wpływ na skurcz komórek mięśniówki.

Mimo że *in vivo* całkowity efekt działania estrogenów wydaje się pozytywny, to w pewnych warunkach odwraca się on na niekorzyść. Dowiodły tego przede wszystkim badania oceniające bezpieczeństwo hormonalnej terapii zastępczej (*Women's Health Initiative i Million Women Study*), gdzie wykazano szkodliwość suplementacji hormonalnej u kobiet wiele lat po menopauzie. Zgodnie ze stanowiskiem *European Society for Human Reproduction & Embryology* (ESHRE) i w świetle wyżej przedstawionych danych patofizjologiczną podstawą tej obserwacji wydaje się fakt, że estrogeny działają ochronnie na naczynia przed i na wczesnych etapach rozwoju blaszki miażdżycowej, gdy jednak proces już się rozwinie przyczyniają się do jego progresji [85].

## Progesteron

Dane dotyczące wpływu samego progesteronu na układ krążenia są stosunkowo ubogie i pochodzą głównie z doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach lub *in vitro*.

W ścianie naczyń stwierdzono obecność obu typów (A i B) receptora progesteronowego, jednak na podstawie dostępnych danych nie można stwierdzić, który odgrywa większą rolę.

Do efektów „genomowych” należy hamujący wpływ zarówno na proliferację komórek śródbłonna, jak i mięśniówki [86, 87]. W przeciwieństwie do estrogenów zwiększa on ekspresję receptora  $AT_1$  [83].

Pobudzenie receptorów progesteronu wpływa również na ekspresję COX 1 i 2, co zwiększa syntezę prostacykliny i powoduje zwiększenie światła naczyń [88].

Do „niegenomowych” efektów działania należy prawdopodobnie stymulacja NOS, choć dane są w tym przypadku rozbieżne [89]. Zaobserwowano też skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego. Przekłada się to na zmniejszenie ryzyka wystąpienia *torsade de pointes* u osobników z zespołem długiego-QT [90].

## Androgeny

Geny receptorów androgenowych w układzie krążenia podlegają ekspresji w komórkach śródbłonna, mięśniówki naczyń i serca, a jej poziom zależy od płci (większy u mężczyzn) oraz podlega wpływom hormonalnym.

### *Efekty genomowe*

Długotrwałe efekty działania androgenów w układzie naczyniowym, mimo licznych badań (głównie na zwierzętach), pozostają trudne do jednoznacznej oceny. Z jednej strony zwiększają one ekspresję NOS w komórkach śródbłonna, z drugiej natomiast zwiększają syntezę zarówno Ang II, jak i neuropeptydu Y [91]. Wpływ na komórki mięśniówki gładkiej również jest ambiwalentny i zależy od stężenia — w niskich działają stymulująco na podziały komórkowe, natomiast w wysokich przeciwnie [92].

Testosteron bezpośrednio wpływa na wzrost kardiomiocytów, przyczyniając się do przerostu serca [93]. Co ciekawe testosteron wywiera również wpływ antyarytmogenny i jest prawdopodobnie kolejnym czynnikiem odpowiedzialnym za niższą liczbę zaburzeń typu *torsades de pointes* u mężczyzn [94].

### *Efekty niegenomowe*

Zmniejszają napięcie ściany naczyniowej — najprawdopodobniej zależnie od NO (zwiększają aktywność

NOS), jak również niezależnie od tego mechanizmu (PGI<sub>2</sub> i in.).

Ostatnio dowiedziono również, że odrębną drogą wewnątrzkomórkową dochodzi jednocześnie do stymulacji wydzielania ET-1, ale efekt *in vivo* tego procesu wymaga dalszych badań [95].

Z powyższej charakterystyki wynika zatem, że wpływ tej grupy hormonów jest niejednoznaczny, a w wielu miejscach wręcz sprzeczny. Mimo wielu przesłanek, że w wysokich stężeniach androgeny są szkodliwe dla układu krążenia — przyczyniając się do powstawania nadciśnienia, miażdżycy oraz przerostu serca — nowe badania wskazują na efekt przeciwny. W doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano między innymi pozytywny wpływ androgenów na przepływ wieńcowy oraz potwierdzono ich efekt kardioprotekcyjny w warunkach niedotlenienia [96]. Niektóre badania przeprowadzone u ludzi również potwierdzają ochronny wpływ testosteronu [97].

## Hormony tarczycy

Hormony tarczycy działają na CVS głównie przez wewnątrzkomórkowe receptory trijodotyroniny (TR), ale ostatnio zwraca się uwagę również na wywoływanie szybkich, „niegenomowych” reakcji.

Powodują one relaksację mięśniówki gładkiej naczyń, uwrażliwiając łożysko na działanie układu współczulnego oraz zwiększając wazodylatację uwarunkowaną syntezą NO (efekty genomowe i niegenomowe) [98]. Odruchowy wzrost rzutu serca w połączeniu ze zmniejszonym oporem obwodowym prowadzi do obrazu krążenia hiperkinetycznego, ze zwiększoną amplitudą skurczowo-rozkurczową ciśnienia tętniczego.

Pobudzenie receptora TR $\alpha_1$  w sercu wywołuje efekt inotropowo dodatni. Jest on zależny głównie od efektów genomowych: pobudzenia ekspresji miozyny VI o dużej aktywności ATPazy, pomp jonowych oraz fosfolambanu i ATPazy Ca<sup>2+</sup> siateczki śródplazmatycznej (SERCA2, *sarcoendoplasmatic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATP-ase*). Oba ostatnie białka przyczyniają się, przez spadek stężenia Ca<sup>2+</sup> w sarkoplazmie, do poprawy funkcji roz-

kurczowej i skurczowej serca [99]. Aktywacja fosfolambanu zachodzi też na drodze niegenomowej [100].

Trijodotyronina powoduje również zwiększenie wrażliwości na bodźce z układu współczulnego oraz wpływa na automatyzm pracy serca (dodatnie działanie chronotropowe i arytmogenne) [101].

Profil działania trijodotyroniny na serce skłonił do poszukiwania jej analogów w celu leczenia niewydolności krążenia.

Przy nadmiarze hormonów tarczycy obserwuje się: wzrost rzutu serca, częstotliwości serca, wyrzutu minutowego, frakcji wyrzutowej serca, funkcji skurczowej i rozkurczowej, objętości krwi i wzrost ciśnienia skurczowego serca oraz spadek oporu obwodowego i ciśnienia rozkurczowego.

Niedobór hormonów tarczycy prowadzi do wzrostu funkcji rozkurczowej i ciśnienia rozkurczowego oraz spadku rzutu serca, częstotliwości rytmu serca, wyrzutu minutowego, frakcji wyrzutowej oraz objętości krwi.

## Inne hormony

Erytropoetynę, medullipinę, urodylatynę oraz anandamid scharakteryzowano krótko w tabeli II.

## Podsumowanie

Powyższa charakterystyka interakcji między hormonami a układem krążenia pozwala stwierdzić, że są to relacje skomplikowane, wielopłaszczyznowe, a ich pełne poznanie przekłada się bezpośrednio na wgląd w patofizjologię schorzeń CVS. Jest to również eksplorowana od dawna, jednak nadal obiecująca, droga do odkryć na polu farmakoterapii. Od już klasycznych leków, jak  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenolityki oraz antagonistów aldosteronu (spironolakton), poprzez leki nowsze: inhibitory ACE, blokery receptora Ang II, selektywne modyfikatory receptora estrogenowego, aż po najnowsze, będące na etapie badań, takie jak: antagoniści receptora endoteliny, grelina i jej agoniści czy adiponektyna. Pełne, racjonalne dysponowanie tymi osiągnięciami oraz kliniczne ich przełożenie zaowocuje być może już wkrótce zaistnieniem kardiendokrynologii jako samodzielnej dyscypliny.

Tabela II. Działanie hormonów na układ sercowo-naczyniowy

Table II. Impact of hormones on the cardiovascular system

Hormon	Miejsce syntezy	Naczynia	Serce
Angiotensyna II	z Ang I przez ACE głównie w: śródbłonku, cewce bliższej, komórkach neuroepitelialnych	<b>receptor AT<sub>1</sub>:</b> ↑ napięcia efekt mitogenny	<b>inotropowo + efekt mitogenny</b>
Angiotensyna 1–7	z Ang II	<b>receptor Mas:</b> ↓ napięcia	<b>chronotropowo –</b>
Aldosteron	warstwa kłębkowata nadnerczy	↑ napięcia <b>włóknienie</b>	<b>włóknienie inotropowo –</b>
Endoteliny	komórki śródbłonka	<b>receptor ETa:</b> ↑ ↑ napięcia (po krótkim ↓) efekt mitogenny	<b>chronotropowo + inotropowo + efekt mitogenny</b>
Katecholaminy	układ współczulny, rdzeń nadnerczy	<b>receptor α<sub>1</sub>:</b> ↑ napięcia	<b>receptor β<sub>1</sub>: chronotropowo + inotropowo + dromotropowo +</b>
ANP, BNP, CNP	jamy serca	<b>receptor NPRA, NPRB:</b> ↓ napięcia efekt antyproliferacyjny ↑ przepuszczalności	<b>chronotropowo – efekt antyproliferacyjny</b>
ADH	tylny płat przysadki mózgowej	<b>receptor V<sub>1</sub>:</b> ↑ napięcia	inotropowo +
Estrogeny	gonady, nadnercza, konwersja obwodowa	<b>efekt antyproliferacyjny</b> ↓ napięcia antyaterogenny	kardioprotekcyjny
Porgesteron		<b>efekt antyproliferacyjny</b> ↓ napięcia	antyarytmogenny
Androgeny		↓ lub ↑ napięcia	<b>mitogenny</b> antyarytmogenny
Oksytocyna	tylny płat przysadki, serce, naczynia	↓ napięcia	<b>chronotropowo –</b>
Glikokortykosteroidy	warstwa pasmowata kory nadnerczy	↑ napięcia	<b>inotropowo + chronotropowo +</b>
Hormony tarczycy	komórki pęcherzykowe tarczycy	↓ napięcia	<b>inotropowo + chronotropowo + dromotropowo +</b>
GH/IGF-1	przedni płat przysadki/komórki wątroby	<b>efekt mitogenny</b>	<b>efekt mitogenny inotropowo +</b>
Rodzina CGRP	układ nerwowy, naczynia, przewód pokarmowy	↓ ↓ ↓ napięcia	<b>kardioprotekcyjny inotropowo –</b>
Urotensyna II	śródbłonek, serce, nerki	↑ ↑ ↑ napięcia	
Substancja P, neurokinina A	układ nerwowy	↓ napięcia	<b>inotropowo – chronotropowo –</b>
Grelina	żołądek	↓ napięcia	inotropowo +
Leptyna	adipocyty	↑ napięcia	<b>efekt długofalowy: inotropowo + chronotropowo +</b>
Adiponektyna	adipocyty	↓ napięcia	<b>kardioprotekcyjny</b>
PTHrP	parakrynnie	↓ napięcia	<b>inotropowo + chronotropowo +</b>
Erytropoetyna [102]	nerki	↑ napięcia	<b>kardioprotekcyjnie</b>
Medullipina, urodylatyna [103, 104]	nerki	↓ napięcia	
Anandamid [105]	układ nerwowy	<b>receptor CB<sub>1</sub> i inne (?):</b> ↓ napięcia	<b>inotropowo – chronotropowo –</b>

ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — enzym konwertujący angiotensynę; ADH (*antidiuretic hormone*) — hormon antydiuretyczny; ANP (*atrial natriuretic peptide*) — przedsionkowy peptyd natriuretyczny; BNP (*brain natriuretic peptide*) — mózgowy peptyd natriuretyczny; CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) — peptyd związany z genem kalcytoniny; CNP (*C-type natriuretic peptide*) — peptyd natriuretyczny typu C; GH (*growth hormone*) — hormon wzrostu; IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) — insulinopodobny czynnik wzrostu 1; PTHrP (*parathyroid hormone related peptide*) — białko podobne do parathormonu

Pogrubioną czcionką wyróżniono najważniejsze działanie, zwykłą natomiast działanie o niepewnym znaczeniu fizjologicznym. Efekt mitogenny lub antyproliferacyjny dla naczyń dotyczy ich warstwy mięśniowej

## Piśmiennictwo

1. Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 389–394.
2. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 8 (supl. B): 9–20.
3. AbdAlla S, Lother H, Abdel-Tawab AM i wsp. The angiotensin II AT2 receptor is an AT1 receptor antagonist. *J Biol Chem* 2001; 276: 39721–39726.
4. Polizio AH, Gironacci MM, Tomaro ML i wsp. Angiotensin-(1–7) blocks the angiotensin II-stimulated superoxide production. *Pharmacol Res* 2007; 56: 86–90.
5. Chen ZJ, Minneman KP. Recent progress in alpha1-adrenergic receptor research. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 1281–1287.
6. Esler M, Kaye D. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35 (7 Supl. 4): S1–S7.
7. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13 (6 Pt 2): 99S–105S.
8. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S i wsp. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–415.
9. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S i wsp. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 2863–2867.
10. Clozel M, Gray GA, Breu V i wsp. The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 186: 867–873.
11. Bobik A, Grooms A, Millar JA i wsp. Growth factor activity of endothelin on vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 1990; 258: C408–C415.
12. King AJ, Brenner BM. Endothelium-derived vasoactive factors and the renal vasculature. *Am J Physiol* 1991; 260: R653–R662.
13. Cullingford TE, Markou T, Fuller SJ i wsp. Temporal regulation of expression of immediate early and second phase transcripts by endothelin-1 in cardiomyocytes. *Genome Biol* 2008; 9: R32.
14. McCabe C, Hicks MN, Kane KA i wsp. Electrophysiological and haemodynamic effects of endothelin ETA and ETB receptors in normal and ischaemic working rabbit hearts. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 118–128.
15. Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A i wsp. Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the mouse and human genomes. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 1811–1815.
16. Douglas AJ, Fox MF, Abbott CM i wsp. Structure and chromosomal localization of the human 2'-prime,3'-prime-cyclic nucleotide 3'-prime-phosphodiesterase gene. *Ann Hum Genet* 1992; 56: 243–254.
17. Rose RA, Giles WR. Natriuretic peptide C receptor signalling in the heart and vasculature. *J Physiol* 2008; 586: 353–366.
18. Baldini PM, De Vito P, Fraziano M i wsp. Atrial natriuretic factor inhibits mitogen-induced growth in aortic smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 2002; 193: 103–109.
19. Kasama S, Furuya M, Toyama T i wsp. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 1485–1494.
20. Burger AJ. A review of the renal and neurohormonal effects of B-type natriuretic peptide. *Congest Heart Fail* 2005; 11: 30–38.
21. Riddell DC, Mallonee R, Phillips JA i wsp. Chromosomal assignment of human sequences encoding arginine vasopressin-neurophysin II and growth hormone releasing factor. *Somat Cell Molec Genet* 1985; 11: 189–195.
22. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA i wsp. Molecular pharmacology of human vasopressin receptors. *Adv Exp Med Biol* 1998; 449: 251–276.
23. Walker BR, Childs ME, Adams EM. Direct cardiac effects of vasopressin: role of V1- and V2-vasopressinergic receptors. *Am J Physiol* 1988; 255: H261–H265.
24. Zenteno-Savin T, Sada-Ovalle I, Ceballos G i wsp. Effects of arginine vasopressin in the heart are mediated by specific intravascular endothelial receptors. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 15–23.
25. Niall HD, Hogan ML, Sauer R i wsp. Sequence of pituitary and placental lactogenic and growth hormones: evolution from a primordial peptide by gene reduplication. *Proc Natl Acad Sci* 1971; 68: 866–869.
26. Day IN, Chen XH, Gaunt TR i wsp. Late life metabolic syndrome, early growth, and common polymorphism in the growth hormone and placental lactogen gene cluster. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5569–5576.
27. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978; 253: 2769–2776.
28. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH i wsp. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 114–120.
29. Sverrisdottir YB, Elam M, Herlitz H i wsp. Intense sympathetic nerve activity in adults with hypopituitarism and untreated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1881–1885.
30. von Lewinski D, Voss K, Hülsmann S i wsp. Insulin-like growth factor-1 exerts Ca<sup>2+</sup> — dependent positive inotropic effects in failing human myocardium. *Circ Res* 2003; 92: 169–176.
31. Bollano E, Omerovic E, Bohlooly-y M i wsp. Impairment of cardiac function and bioenergetics in adult transgenic mice overexpressing the bovine growth hormone gene. *Endocrinology* 2000; 141: 2229–2235.
32. Sacca L, Napoli R, Cittadini A. Growth hormone, acromegaly, and heart failure: an intricate triangulation. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 660–671.
33. Sesti G, Sciacqua A, Scozzafava A i wsp. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on cardiac hypertrophy of hypertensive patients. *J Hypertens* 2007; 25: 471–477.
34. Bonner TI, Young AC, de Miguel C i wsp. The chromosomal location of the two human tachykinin (sic) genes: human substance P and neurokinin K. *Cytogenet Cell Genet* 1987; 46: 584.
35. Hoover DB, Chang Y, Hancock JC i wsp. Actions of tachykinins within the heart and their relevance to cardiovascular disease. *Jpn J Pharmacol* 2000; 84: 367–373.
36. Balment RJ, Song W, Ashton N. Urotensin II: ancient hormone with new functions in vertebrate body fluid regulation. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1040: 66–73.
37. Douglas SA, Dhanak D, Johns DG. From 'gills to pills': urotensin-II as a regulator of mammalian cardiorenal function. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 76–85.
38. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG i wsp. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissuespecific RNA processing. *Nature* 1983; 304: 129–135.
39. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR i wsp. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985; 313: 54–56.
40. Huang R, Karve A, Shah I i wsp. Deletion of the mouse alpha-calcitonin gene-related peptide gene increases the vulnerability of the heart to ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H1291–H1297.
41. 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.
42. Terata K, Miura H, Liu Y i wsp. Human coronary arteriolar dilation to adrenomedullin: role of nitric oxide and K<sup>+</sup> channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2620–H2626.
43. Brain SD, Wimalawansa S, MacIntyre I i wsp. The demonstration of vasodilator activity of pancreatic amylin amide in the rabbit. *Am J Pathol* 1990; 136: 487–490.
44. Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H i wsp. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 5048–5052.
45. Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH i wsp. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science* 1987; 237: 893–896.
46. Macgill K, Moseley JM, Martin TJ i wsp. Vascular effects of PTHrP (1–34) and PTH (1–34) in the human fetal-placental circulation. *Placenta* 1997; 18: 587–592.
47. Prosser CG, Farr VC, Davis SR. Increased mammary blood flow in the lactating goat induced by parathyroid hormone-related protein. *Exp Physiol* 1994; 79: 565–570.
48. Ross G, Schlüter KD. Cardiac-specific effects of parathyroid hormone-related peptide: modification by aging and hypertension. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 334–344.
49. Maeda K, Okubo K, Shimomura I i wsp. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286–289.
50. Hotta K, Funahashi T, Arita Y i wsp. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595–1599.
51. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 146–154.
52. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y i wsp. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762–769.
53. Chen H, Montagnani M, Funahashi T i wsp. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 45021–45026.
54. Tobias P, Cynthia JG, Gokhan SH i wsp. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730–1737.
55. Shibata R, Sato K, Pimentel DR i wsp. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005; 11: 1096–1103.
56. Gopal Rao VVN, Löffler C, Battey J i wsp. The human gene for oxytocin-neurophysin I (OXT) is physically mapped to chromosome 20p13 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1992; 61: 271–273.

57. Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C i wsp. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11704–11709.
58. Gutkowska J, Jankowski M, Mukaddam-Daher L. Oxytocin is a cardiovascular hormone. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 625–633.
59. Zhang Y, Proenca R, Maffei M i wsp. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
60. Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM i wsp. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nature Genet* 1996; 14: 95–97.
61. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409–414.
62. Schutte R, Huisman HW, Schutte AE i wsp. Leptin is independently associated with systolic blood pressure, pulse pressure and arterial compliance in hypertensive African women with increased adiposity: the POWIRS study. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 535–541.
63. Monroe MB, Van Pelt RE, Schiller BC i wsp. Relation of leptin and insulin to adiposity-associated elevations in sympathetic activity with age in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1183–1187.
64. Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA i wsp. Intracellular mechanisms involved in leptin regulation of sympathetic outflow. *Hypertension* 2003; 41: 763–767.
65. Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998; 44: 1821–1825.
66. Dong F, Zhang X, Yang X i wsp. Impaired cardiac contractile function in ventricular myocytes from leptin-deficient ob/ob obese mice. *J Endocrinol* 2006; 188: 25–36.
67. Kojima M, Hosoda H, Date Y i wsp. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656–660.
68. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA i wsp. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988.
69. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M i wsp. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R1483–R1487.
70. Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M i wsp. Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans. *Clin Sci Lond* 2003; 105: 431–435.
71. Nagaya N, Kangawa K. Therapeutic potential of ghrelin in the treatment of heart failure. *Drugs* 2006; 66: 439–448.
72. Brilla CG, Pick R, Tan LB i wsp. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; 67: 1355–1364.
73. Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER i wsp. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J* 1998; 19: 1371–1376.
74. Gros R, Ding Q, Armstrong S i wsp. Rapid effects of aldosterone on clonal human vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C788–C794.
75. Gametchu B, Chen F, Sackey F i wsp. Plasma membrane-resident glucocorticoid receptors in rodent lymphoma and human leukemia models. *Steroids* 1999; 64: 107–119.
76. van Uum SH, Lenders JW, Hermus AR. Cortisol, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases, and hypertension. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 121–128.
77. Mysliveček J, Rícný J, Kolář F i wsp. The effects of hydrocortisone on rat heart muscarinic and adrenergic alpha 1, beta 1 and beta 2 receptors, propranolol-resistant binding sites and on some subsequent steps in intracellular signalling. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2003; 368: 366–376.
78. Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z i wsp. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2002; 8: 473–479.
79. Christian RC, Liu PY, Harrington S i wsp. Intimal estrogen receptor (ER)beta, but not ERalpha expression, is correlated with coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2713–2720.
80. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801–1811.
81. O'Lone R, Knorr K, Jaffe IZ i wsp. Estrogen receptors alpha and beta mediate distinct pathways of vascular gene expression, including genes involved in mitochondrial electron transport and generation of reactive oxygen species. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 1281–1296.
82. Dubey RK, Gillespie DG, Mi Z i wsp. Estradiol inhibits smooth muscle cell growth in part by activating the cAMP-adenosine pathway. *Hypertension* 2000; 35: 262–266.
83. Nickenig G, Strehlow K, Wassmann S i wsp. Differential effects of estrogen and progesterone on AT(1) receptor gene expression in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2000; 102: 1828–1833.
84. Chakrabarti S, Lekontseva O, Davidge ST. Estrogen is a modulator of vascular inflammation. *IUBMB Life* 2008; 60: 376–382.
85. ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 483–497.
86. Vazquez F, Rodriguez-Manzanique JC, Lydon JP i wsp. Progesterone regulates proliferation of endothelial cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 2185–2192.
87. Morey AK, Pedram A, Razandi M i wsp. Estrogen and progesterone inhibit vascular smooth muscle proliferation. *Endocrinology* 1997; 138: 3330–3339.
88. Hermenegildo C, Oviedo PJ, García-Martínez MC i wsp. Progestogens stimulate prostacyclin production by human endothelial cells. *Hum Reprod* 2005; 20: 1554–1561.
89. Rupnow HL, Phernetton TM, Shaw CE i wsp. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. VII Estrogen and progesterone effects on eNOS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H1699–H1705.
90. Nakamura H, Kurokawa J, Bai CX i wsp. Progesterone regulates cardiac repolarization through a nongenomic pathway: an in vitro patch-clamp and computational modeling study. *Circulation* 2007; 116: 2913–2922.
91. Reckelhoff JF, Zhang H, Srivastava K. Gender differences in development of hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 35: 480–483.
92. Somjen D, Kohen F, Gayer B i wsp. Role of putative membrane receptors in the effect of androgens on human vascular cell growth. *J Endocrinol* 2004; 180: 97–106.
93. Marsh JD, Lehmann MH, Ritchie RH i wsp. Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation* 1998; 98: 256–261.
94. Koivisto AP. Testosterone shortens QT interval on ECG in both genders and may underlie lower incidence of torsades de pointes in males. *Acta Physiol (Oxf)* 2006; 188: 151.
95. Formoso G, Chen H, Kim JA i wsp. Dehydroepiandrosterone mimics acute actions of insulin to stimulate production of both nitric oxide and endothelin 1 via distinct phosphatidylinositol 3-kinase- and mitogen-activated protein kinase-dependent pathways in vascular endothelium. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1153–1163.
96. Tsang S, Wu S, Liu J, Wong TM. Testosterone protects rat hearts against ischaemic insults by enhancing the effects of alpha(1)-adrenoceptor stimulation. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 693–709.
97. Svartberg J, von Mühlen D, Mathiesen E i wsp. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *J Intern Med* 2006; 259: 576–582.
98. Hiroi Y, Kim HH, Ying H i wsp. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 14104–14109.
99. Ladenson PW. Thyrotoxicosis and heart: something old and something new. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 332–333.
100. Ojamaa K, Kenessey A, Klein I. Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart. *Endocrinology* 2000; 141: 2139–2144.
101. Sun ZQ, Ojamaa K, Nakamura TY i wsp. Thyroid hormone increases pacemaker activity in rat neonatal atrial myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 811–824.
102. Lipsic E, Westenbrink BD, van der Meer P i wsp. Low-dose erythropoietin improves cardiac function in experimental heart failure without increasing haematocrit. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 22–29.
103. Herten M, Lemz W, Gerzer R i wsp. The renal natriuretic peptide urodilatin is present in human kidney. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2529–2535.
104. Glodny B, Pauli GF. The vasodepressor function of the kidney: further characterization of medullipin and a second hormone designated angiolysin. *Hypertens Res* 2006; 29: 533–544.
105. Koslowski H, Baranowska M, Schlicker E i wsp. Identification of the vasodilatory endothelial cannabinoid receptor in the human pulmonary artery. *J Hypertens* 2007; 25: 2240–2248.