

## Globulina transportadora de hormonas sexuales: ¿un transportador pasivo de hormonas esteroideas o una molécula hormonal activa en la insuficiencia cardiaca?

Ewa A. Jankowska<sup>a,c</sup> y Piotr Ponikowski<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Enfermedades Cardíacas. Universidad de Medicina de Wrocław. Polonia.

<sup>b</sup>Centro de Enfermedades Cardíacas. Hospital Militar. Wrocław. Polonia.

<sup>c</sup>Instituto de Antropología. Academia Polaca de Ciencias. Wrocław. Polonia.

Aunque durante muchos años no se ha tenido en cuenta los vínculos entre la función endocrina y la cardiovascular, cada vez es mayor la evidencia que indica que el miocardio, de manera similar a todos los tejidos y órganos del cuerpo, está bajo influencias hormonales constantes. Se ha demostrado la presencia de prácticamente todos los receptores hormonales en los miocardiocitos y otros elementos celulares del miocardio, en modelos tanto experimentales como clínicos. Las concentraciones anormales de hormonas tiroideas, catecolaminas, hormona de crecimiento u hormonas esteroideas, por nombrar tan sólo unas pocas, pueden fomentar la aparición de una disfunción cardiaca, y el papel de las alteraciones hormonales parece tener una importancia clínica aún mayor en caso de una insuficiencia cardiaca preexistente.

Han transcurrido más de cincuenta años desde que se aislaron y posteriormente se sintetizaron la aldosterona y el cortisol. Desde entonces, los cardiólogos y los científicos cardiovasculares se han centrado en estas dos clases de hormonas esteroideas (mineralocorticoides y glucocorticoides). En la actualidad, la intervención multidimensional de la señalización de la aldosterona y el cortisol en la patogenia de la enfermedad cardiovascular, y en particular de la insuficiencia cardiaca, resulta indiscutible<sup>1</sup>, y se ha demostrado que los antagonistas de la aldosterona reducen la morbilidad y la mortalidad, con lo que se han convertido en un componente obligado del tratamiento estándar de los pacientes con insuficiencia cardiaca. En este contexto, no cabe olvidar que la esteroidogénesis está formada por cuatro vías enzimáticas principales: dos de ellas están relacionadas con la síntesis de mineralocorti-

coides y glucocorticoides, mientras que las restantes vías participan en la síntesis de andrógenos y estrógenos. Desde el punto de vista funcional, esto constituye un sistema interrelacionado de vías enzimáticas que es indispensable para la síntesis de diversos esteroides<sup>2</sup>. Teniendo en cuenta las alteraciones conocidas de las vías de los mineralocorticoides y glucocorticoides en la insuficiencia cardiaca, resulta muy sorprendente que se haya dejado de lado durante tanto tiempo el resto de este sistema enzimático y sus productos hormonales.

Nosotros hemos demostrado la alta prevalencia de déficit de testosterona y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) circulantes en los varones con una insuficiencia cardiaca crónica sistólica, en comparación con los individuos sanos<sup>3</sup>. También hemos puesto de manifiesto que la reducción y el aumento de las concentraciones séricas de estradiol son prevalentes en los varones con insuficiencia cardiaca crónica sistólica<sup>4</sup>. Además, sabemos que las alteraciones del metabolismo de los andrógenos y los estrógenos tienen consecuencias clínicas y pronósticas importantes en estos pacientes<sup>3-6</sup>. Hemos observado que el déficit de testosterona está relacionado con un deterioro de la capacidad de ejercicio, un aumento de los síntomas depresivos, una reducción de las concentraciones de hemoglobina y una disminución de la masa ósea, mientras que el déficit de DHEAS se acompaña de una concentración plasmática elevada de la porción aminoterminal del péptido natriurético tipo B y un aumento de los síntomas depresivos en los varones con insuficiencia cardiaca sistólica crónica. En los varones con insuficiencia cardiaca sistólica crónica, los déficit de testosterona circulante, DHEAS y factor de crecimiento insulínico tipo 1 son factores predictivos independientes de una mortalidad elevada a los 3 años, incluso después de introducir un ajuste para los factores de confusión tradicionales<sup>3</sup>. Además, nosotros hemos descrito una relación, con una curva en forma de U, entre la mortalidad de estos pacientes a 3 años y el estradiol en suero. En comparación con el quintil central, las concentraciones altas y bajas de estradiol circulante están relacio-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1381-7

Correspondencia: Dr. E.A. Jankowska.  
Department of Heart Diseases. Wrocław Medical University.  
Centre of Heart Diseases. Military Hospital.  
ul. Weigla 5. 50-981 Wrocław, Polonia.  
Correo electrónico: ewa.jankowska@antro.pan.wroc.pl

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

nadas con una mayor mortalidad, con independencia de las concentraciones de andrógenos circulantes y de otros factores de riesgo clínicos<sup>4</sup>.

El estudio de Pascual Figal et al, publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, en el que se describen las concentraciones circulantes de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en varones con insuficiencia cardiaca sistólica crónica<sup>7</sup>, aporta datos interesantes que amplían nuestro conocimiento sobre la función del sistema de hormonas esteroideas en estos pacientes. En este contexto la SHBG desempeña dos papeles principales. En primer lugar, interviene en las modificaciones del equilibrio existente entre los esteroides circulantes y los que entran en los tejidos periféricos. Por otra parte, puede interferir en la función de las células diana.

Inicialmente, el descubrimiento de la SHBG fue simplemente el hallazgo de una glucoproteína secretada por los hepatocitos a la sangre periférica, que actuaba como medio de almacenamiento de las hormonas esteroideas circulantes (andrógenos, estrógenos, etc.) y que podía regular también su disponibilidad en los tejidos diana y sus interacciones con los receptores nucleares (intracelulares)<sup>8-10</sup>. En los últimos años, sin embargo, nuestros conocimientos sobre el papel de la SHBG en el sistema hormonal se han ampliado considerablemente. Se ha demostrado que la SHBG se produce también en tejidos periféricos, y que está presente en diversas células sensibles a las hormonas esteroideas. Se considera un componente de un nuevo sistema de transducción de señal que tiene sus receptores específicos situados en la membrana celular, y en el que el AMPc actúa como segundo mensajero intracelular principal. El sistema de señalización en el que interviene la SHBG difiere del sistema clásico basado en los receptores de esteroides intracelulares y es independiente de él<sup>8,11,12</sup>. Sin embargo, existe un vínculo funcional bidireccional entre estos dos sistemas. La SHBG, a través de modificaciones moleculares intracelulares, puede modificar la afinidad de los receptores de hormonas esteroideas por sus ligandos. Por otra parte, todas las moléculas esteroideas, al unirse a la SHBG, modifican la afinidad de la SHBG por sus receptores de membrana y, por lo tanto, las hormonas esteroideas pueden modificar directamente la función biológica de la SHBG, actuando como agonistas o antagonistas de la señalización mediada por receptores de SHBG, con un efecto final que depende del tipo de células diana<sup>8,13-15</sup>.

La cantidad circulante de SHBG está influida por muchos factores relacionados con el estado nutricional y el metabolismo de los lípidos y la glucosa<sup>9,16-18</sup>. Por ejemplo, se observan valores reducidos de SHBG en la obesidad central, el síndrome metabólico, la hiperinsulinemia, la resis-

tencia a la insulina, el exceso de glucocorticoides, andrógenos y hormona de crecimiento o el déficit de hormonas tiroideas y estrógenos. El aumento de las concentraciones de SHBG circulante coincide con la presencia de desnutrición, caquexia, anorexia nerviosa, algunos cánceres, el deterioro anabólico y un predominio del catabolismo, y se observa también en el transcurso del envejecimiento y como resultado de la toma de algunos fármacos (p. ej., algunos antiepilépticos). El artículo de Pascual Figal et al aporta por primera vez una evidencia relativa al margen de valores séricos de SHBG en varones con insuficiencia cardiaca sistólica crónica e indica que las concentraciones altas de SHBG circulante pueden estar relacionadas con una mala evolución<sup>7</sup>. La interpretación de sus resultados no es clara, pero el aumento de la SHBG sérica observada en los varones con insuficiencia cardiaca sistólica crónica puede parecerse al observado en los varones de edad avanzada, en los que presentan un déficit de testosterona y/u hormona de crecimiento, y en individuos con desnutrición o caquexia, sin cardiopatía. Continúan sin conocerse los mecanismos exactos que llevan a un aumento de la producción o un deterioro del metabolismo de la SHBG en la insuficiencia cardiaca. En varios estudios, las cifras bajas de SHBG se han asociado a un riesgo cardiovascular más elevado en varones asintomáticos o con cardiopatía coronaria<sup>19,20</sup>. En cambio, según Pascual Figal et al, en los varones con insuficiencia cardiaca los valores altos (y no los bajos) de SHBG predicen una evolución desfavorable. Cabe plantear la hipótesis de que la asociación observada constituya otro elemento de la epidemiología «paradójica» observada en los pacientes con insuficiencia cardiaca, en los que la reducción de la masa adiposa, las bajas cifras de colesterol y la presión arterial baja se asocian a un aumento de la mortalidad.

En nuestra opinión, el miocardio no sólo es un tejido diana para las hormonas esteroideas, sino que puede considerarse también un órgano endocrino específico. Se han aislado receptores específicos de aldosterona, cortisol, andrógenos y estrógenos en miocardiocitos, y sus agonistas/antagonistas afectan a la función del miocardio; varias enzimas de la esteroidogénesis se expresan en los miocardiocitos y cardiofibroblastos<sup>21-23</sup>. Nakamura et al demostraron que el corazón normal puede producir principalmente DHEAS, con una pequeña cantidad de aldosterona, mientras que en el corazón en insuficiencia se produce un aumento de la síntesis de aldosterona y una reducción de la producción de DHEAS<sup>22</sup>. La SHBG (tanto la proteína como el ARNm, lo cual indica una síntesis *in situ*) está presente en células no hepáticas que responden a los esteroides sexuales, pero continúa sin haberse establecido si la SHBG

expresada localmente afecta a la señalización intracelular o actúa de manera autocrina/paracrina<sup>8,24</sup>. Tan sólo recientemente, Schock et al han demostrado que la expresión de SHBG está notablemente aumentada en los miocardiocitos de varones con una miocardiopatía dilatada<sup>25</sup>. Ésta es la primera evidencia que indica que el sistema de la SHBG está presente en el miocardio y se altera en el corazón en insuficiencia, y no sólo en circulación como han mostrado Pascual Figal et al<sup>7</sup>. Todavía no se conoce la trascendencia clínica que pueda tener esta observación.

La cuestión estudiada por Pascual Figal et al es novedosa y muy actual<sup>7</sup>. Esto constituye un nuevo paso en la exploración de las influencias que tienen las hormonas sexuales en el miocardio. La interpretación de las concentraciones elevadas de SHBG circulante observadas en los varones con insuficiencia cardiaca crónica sistólica y su relación con un aumento de la mortalidad no están claras y serán necesarios nuevos análisis más detallados al respecto. Es posible que se trate tan sólo de un epifenómeno que refleje alteraciones del metabolismo lipídico y cambios en el metabolismo de la grasa y en la composición corporal<sup>19,16-18</sup>, pero también puede corresponder simplemente a otro mecanismo de adaptación. Conviene señalar que, al menos teóricamente, el sistema de la SHBG podría considerarse una diana terapéutica. Así, se han desarrollado fármacos destinados a actuar sobre el sistema de señalización de la SHBG (sus receptores) que se ha demostrado que afectan al crecimiento tisular. Su papel en los pacientes con insuficiencia cardiaca que presentan una alteración del equilibrio entre los estímulos anabólicos y catabólicos puede ser un enfoque terapéutico interesante, pero serán necesarios nuevos estudios al respecto para confirmarlo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Funder JW, Mihailidou AS. Aldosterone and mineralocorticoid receptors: Clinical studies and basic biology. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;301:2-6.
- Auchus RJ, Miller WL. The principles, pathways, and enzymes of human steroidogenesis. En: DeGroot LJ, Jameson JL, editores. *Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 2263-85.
- Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation.* 2006;114:1829-37.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, Hartmann O, Kustrzycka-Kratochwil D, Reczuch K, et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA.* 2009;301:1892-901.
- Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Anker SD, Banasiak W, et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2009;15:442-50.
- Jankowska EA, Jakubaszko J, Cwynar A, Majda J, Ponikowska B, Kustrzycka-Kratochwil D, et al. Bone mineral status and bone loss over time in men with chronic systolic heart failure and their clinical and hormonal determinants. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:28-38.
- Pascual Figal DA, Tornel PL, Nicolás F, Sánchez-Más J, Martínez MD, Gracia MR, et al. Globulina transportadora de hormonas sexuales: nuevo marcador de severidad y pronóstico en varones con insuficiencia cardiaca crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1381-7.
- Kahn SM, Hryb DJ, Nakhla AM, Romas NA, Rosner W. Sex hormone-binding globulin is synthesized in target cells. *J Endocrinol.* 2002;175:113-20.
- Caldwell JD, Jirikowski GF. Sex hormone binding globulin and aging. *Horm Metab Res.* 2009;41:173-82.
- Fortunati N. Sex hormone-binding globulin: not only a transport protein. What news is around the corner? *J Endocrinol Invest.* 1999;22:223-34.
- Rosner W, Hryb DJ, Khan MS, Nakhla AM, Romas NA. Sex hormone-binding globulin mediates steroid hormone signal transduction at the plasma membrane. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999;69:481-5.
- Nakhla AM, Leonard J, Hryb DJ, Rosner W. Sex hormone-binding globulin receptor signal transduction proceeds via a G protein. *Steroids.* 1999;64:213-6.
- Fortunati N, Becchis M, Catalano MG, Comba A, Ferrera P, Raineri M, et al. Sex hormone-binding globulin, its membrane receptor, and breast cancer: a new approach to the modulation of estradiol action in neoplastic cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999;69:473-9.
- Fortunati N, Catalano MG. Sex hormone-binding globulin (SHBG) and estradiol cross-talk in breast cancer cells. *Horm Metab Res.* 2006;38:236-40.
- Catalano MG, Frairia R, Boccuzzi G, Fortunati N. Sex hormone-binding globulin antagonizes the anti-apoptotic effect of estradiol in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;230:31-7.
- Morisset AS, Blouin K, Tchernof A. Impact of diet and adiposity on circulating levels of sex hormone-binding globulin and androgens. *Nutr Rev.* 2008;66:506-16.
- Onat A, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Can G, Kaya Z. Serum sex hormone-binding globulin, a determinant of cardiometabolic disorders independent of abdominal obesity and insulin resistance in elderly men and women. *Metabolism.* 2007;56:1356-62.
- Pascal N, Amouzou EK, Sanni A, Namour F, Abdelmouttaleb I, Vidailhet M, et al. Serum concentrations of sex hormone binding globulin are elevated in kwashiorkor and anorexia nervosa but not in marasmus. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:239-44.
- Kalme T, Seppälä M, Qiao Q, Koistinen R, Nissinen A, Harrela M, et al. Sex hormone-binding globulin and insulin-like growth factor-binding protein-1 as indicators of metabolic syndrome, cardiovascular risk, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1550-6.
- Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. A prospective study of sex hormone-binding globulin and fatal cardiovascular disease in Rancho Bernardo men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2999-3003.
- Thum T, Borlak J. Testosterone, cytochrome P450, and cardiac hypertrophy. *FASEB J.* 2002;16:1537-49.
- Nakamura S, Yoshimura M, Nakayama M, Ito T, Mizuno Y, Harada E, et al. Possible association of heart failure status with synthetic balance between aldosterone and dehydroepiandrosterone in human heart. *Circulation.* 2004;110:1787-93.
- Mahmoodzadeh S, Eder S, Nordmeyer J, Ehler E, Huber O, Martus P, et al. Estrogen receptor alpha up-regulation and redistribution in human heart failure. *FASEB J.* 2006;20:926-34.
- Noé G. Sex hormone binding globulin expression and colocalization with estrogen receptor in the human Fallopian tube. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999;68:111-7.
- Schock HW, Herbert Z, Sigusch H, Figulla HR, Jirikowski GF, Lotze U. Expression of androgen-binding protein (ABP) in human cardiac myocytes. *Horm Metab Res.* 2006;38:225-9.