

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

The effect of cortisol and mineralocorticoid receptors interaction on cardiac function and remodeling in patients with acute myocardial infarction

**Rima Braukylienė¹, Grytė Ramantauskaitė², Ali Aldueli¹, Vaiva Lesauskaitė³, Sandrita Šimonytė³,
Diana Žaliaduonytė^{1,2}**

¹Department of Cardiology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

²Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

³Laboratory of molecular Cardiology, The Institute of Cardiology at Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

Abstract

Acute myocardial infarction (AMI) is one of the most common cardiovascular diseases. According to the World Health Organisation, it is one of the most common causes for premature death in developed countries. During myocardial infarction, both neuroendocrine and autonomic nervous systems are activated in order to maintain homeostasis during stress. The hypothalamic - pituitary - adrenal axis and cortisol (a stress induced hormone) play an essential role in this process. An overproduction and increase in blood level of cortisol occurs following AMI event. In different tissues of the body, cortisol interacts with mineralocorticoid and glucocorticoid receptors, however, its efficacy varies between tissue types. In cardiomyocytes, during acute myocardial injury, mineralocorticoid receptors are activated by reactive oxygen forms and as a consequence, their activity increases by intensifying cortisol binding to corresponding receptors, causing competition with aldosterone. Increased mineralocorticoid receptors activity and interaction with cortisol is harmful for cardiomyocytes - acting through genomic and non-genomic pathways, this process induces inflammation, fibrosis, hypertrophy, and destruction of

cardiomyocytes. This process was also observed in mice models, developed in order to assess the role of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors' in the remodeling process.

Aim: to analyze studies about the effect of cortisol and mineralocorticoid receptors interaction on cardiac function and remodeling in patients with acute myocardial infarction.

Methods: the search of literature sources was carried out using these databases: Pubmed, ClinicalKey, Cochrane, ScienceDirect. Certain keywords and their combinations were used to find specific medical articles. The newest articles on the topic were evaluated and analyzed. A summarized analysis of scientific articles is presented in this review.

Conclusions: as a consequence of cortisol and mineralocorticoid receptors interaction heart remodeling process accelerates and heart failure occurs, the prognosis and outcomes of the patients with AMI worsen. The modulation of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor activity could be the future goal for therapeutic targeting in order to reduce the effect of these processes on the cardiac function and remodeling.

Keywords: acute myocardial infarction, neuroendocrine regulation, cortisol, glucocorticoid receptor, mineralocorticoid receptor, heart remodeling.

Kortizolio ir mineralkortikoidų receptorių sąveikos poveikis širdies funkcijai ir remodeliavimuisi ūminio miokardo infarkto metu

Rima Braukylienė¹, Grytė Ramantauskaitė², Ali Aldueli¹, Vaiva Lesauskaitė³, Sandrita Šimonytė³,
Diana Žaliaduonytė^{1,2}

¹Kardiologijos klinika, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos;

²Medicinos akademija, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas;

³Molekulinės kardiologijos laboratorija, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kardiologijos institutas.

Santrauka

Ūminis miokardo infarktas – viena iš dažniausių kardiovaskulinės sistemos ligų. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, ši liga išsivysčiusiose šalyse yra viena iš dažniausių ankstyvos mirties priežasčių. Ūminio miokardo infarkto metu organizme aktyvinamos neuroendokrininė ir autonominė nervų sistemos, siekiant palaikyti organizmo homeostazę patiriamo streso metu. Itin svarbus vaidmuo tenka pogumburio – hipofizės – antinksčių ašiai ir vienam pagrindinių šios sistemos hormonų, išsiskiriančių organizmui patiriant stresą, kortizoliui. Ūminio miokardo infarkto metu jo koncentracija padidėja net keletą kartų. Įvairiuose organizmo audiniuose kortizolis sąveikauja su mineralkortikoidų ir gliukokortikoidų receptoriais, tačiau skirtinguose audiniuose ši sąveika sukelia skirtingą poveikį. Kardiomiocituose, esant miokardo pažaidai, mineralkortikoidų receptoriai yra aktyvinami reaktyviųjų deguonies formų, jų aktyvumas padidėja ir kortizolis intensyviau jungiasi prie šių receptorių, konkuruodamas su aldosteronu. Padidėjęs mineralkortikoidų receptorių aktyvumas ir sąveika su kortizoliu yra žalingi miokardo ląstelėms – aktyvinami negenominiai ir genominiai keliai sukelia kardiomiocitų uždegimą, fibrozę, hipertrofiją, ląstelių žūtį ir oksidacinį stresą. Minimas poveikis buvo pastebėtas ir pelių modeliuose, sukurtuose siekiant išsiaiškinti mineralkortikoidų ir gliukokortikoidų receptorių vaidmens svarbą širdžiai.

Tikslas: išanalizuoti literatūroje aptariamą kortizolio ir mineralkortikoidų receptorių sąveiką, jos poveikį širdies funkcijai ir remodeliacijai ūminio miokardo infarkto metu.

Metodai: literatūros šaltinių paieška buvo vykdoma šiose duomenų bazėse: Pubmed, ClinicalKey, Cochrane, ScienceDirect. Paieškai buvo naudojami tam tikri raktiniai žodžiai. Peržiūrėtos aktualiausios ir naujausios publikacijos, atrinkti autorių manymu išsamiausi ir geriausiai temą atskleidžiantys straipsniai. Šiame straipsnyje pateikiama apibendrinta mokslinių publikacijų analizė.

Išvados: kortizolio ir mineralkortikoidų receptorių sąveikos sukeltų procesų pasekoje spartėja širdies remodeliavimasis, vystosi širdies nepakankamumas ir blogėja pacientų, persirgusių miokardo infarktu, prognozė bei išeitys. Mineralkortikoidų ir gliukokortikoidų receptorių aktyvumo moduliavimas galėtų tapti

ateities terapinių tikslų užduotimi, siekiant sumažinti žalingą minėtų procesų poveikį širdies funkcijai ir remodeliavimuisi.

Raktiniai žodžiai: ūminis miokardo infarktas, neuroendokrininė reguliacija, kortizolis, gliukokortikoidų receptoriai, mineralokortikoidų receptoriai, širdies remodeliavimasis.

Įvadas

Ūminis miokardo infarktas (ŪMI) - didžiulis psichinis (nerimas, pyktis, liūdesys, mirties baimė) ir fizinis (skausmas, miokardo pažeidimas) stresas visam organizmui, kurio metu patofiziologiniai pokyčiai vyksta ne tik širdies ir kraujagyslių sistemoje, bet ir endokrininėje bei kitų organų sistemose – aktyvinamos neuroendokrininė ir autonominė nervų sistemos, kad būtų išsaugota organizmo homeostazė (1, 2). Viena iš pagrindinių neuroendokrininių sistemų yra pagumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašis. Galutinis šios ašies produktas ir pagrindinis streso hormonas yra kortizolis (3). ŪMI metu kortizolio koncentracija padidėja ankstyvoje stadijoje, praėjus maždaug 8 valandoms po simptomų atsiradimo, o po 30 - 72 valandų palaipsniui mažėja iki normalaus arba beveik normalaus lygio. Pusei pacientų, hospitalizuotų dėl ŪMI, pirmąją stacionarizavimo dieną kortizolio koncentracija viršija maksimalią normos ribą (1).

Tikslas

Išanalizuoti literatūroje aptariamą kortizolio ir mineralokortikoidų receptorių sąveiką, jos poveikį širdies funkcijai ir remodeliacijai ŪMI metu.

Metodai

Literatūros šaltinių paieška buvo vykdoma šiose duomenų bazėse: Pubmed, ClinicalKey, Cochrane, ScienceDirect. Paieškai buvo naudojami raktiniai žodžiai anglų kalba: heart remodeling, cortisol, neuroendocrine regulation, glucocorticoid receptor, mineralocorticoid receptor, stress, acute myocardial infarction, adrenal axis (lietuviškai – širdies remodeliacija, kortizolis, neuroendokrininė reguliacija, gliukokortikoidų receptoriai, mineralokortikoidų receptoriai, stresas, ūminis miokardo infarktas, pagumburio – hipofizės – antinksčių ašis). Peržiūrėtos temai aktualiausios ir naujausios šiose duomenų bazėse pateiktos publikacijos, atrinkti autorių manymu išsamiausi ir geriausiai temą atskleidžiantys straipsniai, kurie buvo išanalizuoti. Šiame straipsnyje pateikiama apibendrinta mokslinių publikacijų analizė tema „Kortizolio ir mineralokortikoidų receptorių sąveikos poveikis širdies funkcijai ir remodeliavimuisi ūminio miokardo infarkto metu“.

Literatūros analizė

Antinksčiuose kortizolis išskiriamas į kraują. Kraujo plazmoje yra tik apie 8 proc. laisvo, biologiškai aktyvaus kortizolio, kita dalis yra susijungusi su transkortinu (gliukokortikoidus surišančiu globulinu) ir albuminiais.

Transkortinas reguluoja laisvojo kortizolio kiekį ir jo veikimą audiniuose. Kortizolio sekrecija yra reguliuojama per neigiamą grįžtamąjį mechanizmą, kai yra slopinamas kortikotropiną atpalaiduojančio hormono ir adrenokortikotropinių hormonų išsiskyrimas padidėjus laisvojo kortizolio kiekiui (4).

Kortizolis veikia tikslinius audinius, prisijungdamas prie specifinių branduolio receptorių, kurie yra dviejų tipų: mineralokortikoidiniai (MR) ir gliukokortikoidiniai (GR). MR yra nustatomi natrij transportuojančiame epitelijoje (pvz., nefronų, storosios žarnos, prakaito liaukų, seilių liaukų epiteliumuose), kepenyse, leukocituose, kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse bei endotelijoje, miokardo ir smegenų ląstelėse, prie kurių gali jungtis tiek kortizolis, tiek aldosteronas. GR receptoriai nustatomi beveik visuose audiniuose ir prie jų jungiasi tik kortizolis. Kortizolis prie GR jungiasi mažesniu pajėgumu lyginant su MR - pastarieji turi 10 kartų didesnę afinitetą kortizoliui nei GR. Kortizolis turi mažesnę giminingumą GR palyginus su MR, tačiau manoma, kad gliukokortikoidai, o ne aldosteronas yra dominuojantis MR ligandas kardiomiocituose. Gliukokortikoidai jungiasi prie MR, tačiau sveikoje širdyje transkripcijos aktyvumas yra ribojamas. Manoma, kad dėl sumažėjusio 11 β -hidroksisteroido dehidrogenazės (11 β -HSD2) kiekio kortizolis yra pagrindinis MR ligandas širdyje. Kortizolis ir aldosteronas konkuruoja dėl prisijungimo prie širdies MR – kortizolis jungiasi tokiu pačiu pajėgumu kaip ir aldosteronas, tačiau jo koncentracija aplinkoje yra iki tūkstančio kartų didesnė nei aldosterono (1, 5 - 8).

Aktyvaus kortizolio kiekį audinių ląstelėse reguluoja 11 β -hidroksisteroido dehidrogenazės, kurių yra du tipai. 11 β -hidroksisteroido dehidrogenazės 1 tipas (11 β -HSD1) neaktyvų kortizoną paverčia aktyviu kortizoliu, o 2 tipas (11 β -HSD2), atvirkščiai, - aktyvų kortizolį verčia neaktyviu kortizonu. Šių fermentų kiekis širdyje, inkstuose ir kituose organuose yra skirtingas. Sveikoje širdyje 11 β -HSD1 yra randamas kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse, fibroblastuose bei kardiomiocituose. Tačiau kardiomiocituose beveik nėra arba visai nėra 11 β -HSD2. Šios 2 tipo dehidrogenazės didžiausias kiekis yra inkstuose. Dėl šios priežasties inkstų MR yra jautresni aldosteronui nei kortizoliui. Miokardo MR yra jautresni kortizoliui nei aldosteronui, nes širdyje, kaip ir kituose organuose kortizolio kiekis tūkstantį kartų didesnis nei aldosterono, taip pat čia nėra 11 β -HSD2, kuri aktyvų kortizolį paverstų neaktyviu kortizonu (6).

Kortizolis ir kiti streso metu išskiriami hormonai, veikia ląstelę negenominiu ir genominiu keliais – negenomnis kelias vyksta hormonui perėjus plazminę membraną ir patekus į citoplazmą, o genomnis – hormonui susijungus su MR ar GR ir specifiniais baltymais, pasikeitus jų konfigūracijai ir šiems kompleksams patekus į branduolį. Citoplazmoje nesusijungę su ligandu MR ar GR yra komplekse su šiluminio šoko baltymais, šaperonais ir košaperonais (hsp90, ir hsp70, hsp 56, p23) bei FK506 šeimos imunofiliniais (FKBP 51, FKBP 52, Cyp44 ir PP5). MR ir GR komplekse su baltymais jungiasi su kortizoliu, pakinta komplekso konfigūracija ir įvyksta GR translokacija į branduolį, kur GR gali aktyvinti arba inhibuoti genų ekspresiją. Pažeistoje širdyje MR aktyvumą sužadina

reaktyviosios deguonies formos. MR ir GR susijungę su savo ligandu gali atlikti greitą (kelios sek.- 10 min.) negenominį efektą, vykstantį šalia branduolio ar lėtą (10 min.- kelios valandos) genominį efektą, vykstantį branduolyje. Negenominis efektas, vykstantis citoplazmoje, per tirozino Src kinazę kryžminiu būdu yra susijęs su kitais receptoriais: angiotenzino II 1 tipo (AT1R), estrogenų (GPER) ir epidermio augimo faktoriaus (EGFR). Susijungus ligandui su MR ar GR, dalis jų keliauja į branduolį ir kartu su transkripcijos veiksniais ir reguliaciniais baltymais reguliuoja genų raišką (9). Negenominio efekto metu sukliamas kardiomiocitų uždegimas, fibrozė, hipertrofija, ląstelių žūtis ir oksidacinis stresas. Šis greitas negenomis efektas skiriasi įvairiuose audiniuose. Genominis efektas yra atsakingas už kardiomiocitų hipertrofiją (6).

Įrodyta, kad MR receptorių antagonistai (spironolaktonas, eplerenonas) blokuodami šiuos receptorius žymiai sumažina pacientų sergamumą širdies nepakankamumu ir mirštamumą po ŪMI. Tačiau pagrindiniai šio teigiamo poveikio molekuliniai mechanizmai dar iki šiol nėra žinomi (10).

2019 metų literatūroje publikuojamas straipsnis, kuriame Oakley ir kt. atliko tyrimus su pelėmis, norėdami išsiaiškinti MR ir GR veikimą kardiomiocituose streso metu. Jie sukūrė pelių modelius, kurių kardiomiocituose trūko MR (MR-), GR (GR-) ar abiejų receptorių (MR/GR-). Pelėms GR(-), spontaniškai išsivystė širdies hipertrofija ir kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija ir jos greitai mirė nuo ŠN. Priešingu atveju - pelės MR (-) turėjo normalią širdies morfologiją ir funkciją. Nepaisant streso

miokardui, pelės (MR/GR-) buvo atsparios širdies remodeliavimuisi, kairiojo skilvelio disfunkcijai ir ankstyvai mirčiai, kas buvo būdinga GR (-) pelėms (11). 2015 metais tie patys tyrėjai atliko kitą tyrimą su pelėmis, inaktyvuodami MR ir GR genus kardiomiocituose. Tokiu būdu jie nustatė, kad MR nėra reikalingi sveikos širdies funkcijai, o GR yra labai svarbūs vaisiaus širdies vystymuisi ir sveikos širdies funkcijai (6).

Išvados

Nors šiandien ir turime daug įrodymų apie GR ir MR poveikį širdies funkcijai ir remodeliavimuisi, persirgus ŪMI, vis dar lieka daug neatsakytų klausimų apie kortizolio ir kitų streso metu išsiskiriančių hormonų poveikio mechanizmus. Aišku, jog aprašomų procesų pasekoje spartėja širdies remodeliavimasis, vystosi širdies nepakankamumas ir blogėja pacientų, persirgusių ŪMI, prognozė bei išieitis. Remiantis šiais dienais turimais duomenimis, MRA grupės vaistai efektyviai veikia minimus MR receptorius, blokuoja jų aktyvumą, taip stabdydami miokardo pažaidos progresavimą, todėl galėtų būti siūlomi pacientų, persirgusių ŪMI, gydymui. Siekiant maksimaliai sumažinti šių receptorių poveikio žalą pacientams po ŪMI, šių procesų moduliavimas galėtų būti svarbi užduotis, siekiant pagerinti pacientų ligos prognozė bei išieitis.

Literatūros šaltiniai

1. Ricardo A Perez de la Hoz, Sandra Patricia Swieszkowski, Federico Matias Cintora, Jose Martin Aladio, Claudia Mariana Papini et al. Neuroendocrine System Regulatory Mechanisms: Acute Coronary Syndrome And

Stress Hyperglycaemia. *Eur Cardiol.* 2018 Aug; 13(1):29-34

2. Albinas Stankus, Anžela Slušnienė. Cortisol and stress effects. Review of literature. *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija.* T. 11, Nr. 1, 2009 august.

3. Burford, N., Webster, N. and Cruz-Topete, D., 2017. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), p.2150.

4. McCance, K. and Huether, S., 2014. *Pathophysiology the Biologic Basis for Disease in Adults and Children.* 8th ed. p.329.

5. James P. Herman, Jessica M. McKlveen, Sriparna Ghosal, Brittany Kopp, Aynara Wulsin et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol.* 2016; 6(2): 603–621.

6. Robert H.Oakley and John A. Cidlowski. Glucocorticoid Signaling in the Heart: A Cardiomyocyte Perspective. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Sep; 153:27-34 .

7. Sandeep K. Jutlaa, Matthew F. Yuyuna, Paulene A. Quinna, Leong L. Nga. Plasma cortisol and prognosis of patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Med* 2014, 15:33–41.

8. M.J.M.Schaaf , O.C.Meijer. Stress: Neuroendocrinology and Neurobiology. *Handbook of Stress series, Volume 2,* 2017, Pages 295-302.

9. Kathryn M. Madalena and Jessica K. Lerch. The Effect of Glucocorticoid and Glucocorticoid Receptor Interactions on Brain, Spinal Cord, and Glial Cell Plasticity. *Neural Plast.* 2017; 2017: 8640970.

10. Bossard, M., Binbraik, Y., Beygui, F., Pitt, B., Zannad, F., Montalescot, G. and

Jolly, S., 2018. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with acute myocardial infarction — A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *American Heart Journal*, 195, pp.60-69.

11. Robert H. Oakley, Diana Cruz-Topete, Bo He, Julie F. Foley, Page H. Myers et al. Cardiomyocyte glucocorticoid and mineralocorticoid receptors directly and antagonistically regulate heart disease in mice. *Science Signaling* 16 Apr 2019: Vol. 12, Issue 577.