

# Globulina transportadora de hormonas sexuales: nuevo marcador de severidad y pronóstico en varones con insuficiencia cardiaca crónica

Domingo A. Pascual-Figal<sup>a</sup>, Pedro L. Tornel<sup>b</sup>, Francisco Nicolás<sup>c</sup>, Jesús Sánchez-Más<sup>a</sup>, María D. Martínez<sup>a</sup>, María R. Gracia<sup>a</sup>, Iris P. Garrido<sup>a</sup>, Juan A. Ruipérez<sup>a</sup> y Mariano Valdés<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Insuficiencia Cardiaca. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. El Palmar. Murcia. España.

<sup>b</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.

**Introducción y objetivos.** La globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) es una molécula clave en la regulación del efecto de los esteroides anabolizantes. En la insuficiencia cardiaca crónica se ha descrito un deterioro anabólico, pero se desconoce el valor de la SHBG.

**Métodos.** Se incluyeron 104 varones ( $53 \pm 11$  años) con insuficiencia cardiaca (FEVI < 40%) atendidos en una consulta especializada, con tratamiento optimizado y situación clínica estable. A la inclusión, se midieron los niveles de SHBG (mediana [rango intercuartil]), otras hormonas relacionadas y factores de riesgo conocidos. Se estudió la aparición de muerte cardiaca a los 3 años.

**Resultados.** A la inclusión, los niveles de SHBG (34,5 [27-50] nmol/l) se correlacionaron con los de NT-proBNP ( $r = 0,271$ ;  $p = 0,005$ ), la FEVI ( $r = -0,263$ ;  $p = 0,007$ ), el índice de masa corporal ( $r = -0,199$ ;  $p = 0,020$ ) y la testosterona total ( $r = 0,332$ ;  $p = 0,001$ ). Los niveles de SHBG fueron mayores (48,5 [36-69,5] frente a 33 [25,3-48,7] nmol/l;  $p = 0,001$ ) en pacientes que fallecieron ( $n = 16$  [15,4%]) y se asociaron a un mayor riesgo de muerte (HR = 1,045; IC del 95%, 1,021-1,069;  $p < 0,001$ ), que fue significativo tras el ajuste en un modelo multivariable de Cox (HR = 1,049; IC del 95%, 1,020-1,079;  $p = 0,001$ ). El análisis por terciles mostró una mortalidad del 30% en el tercer tercil; el 14% en el segundo y el 4% en el primer tercil (*log rank test*, 0,007; HR = 3,25; IC del 95%, 1,43-7,34;  $p = 0,004$ ).

**Conclusiones.** Los niveles de SHBG se correlacionan con medidas de severidad de la insuficiencia cardiaca y

se asocian a un mayor riesgo de muerte cardiaca. Nuevos estudios deben aclarar si la SHBG tiene un papel en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.

**Palabras clave:** Globulina transportadora de hormonas sexuales. Insuficiencia cardiaca. Hormonas. Varones. Pronóstico.

## Sex Hormone-Binding Globulin: A New Marker of Disease Severity and Prognosis in Men With Chronic Heart Failure

**Introduction and objectives.** Sex hormone-binding globulin (SHBG) is a key regulator of the actions of anabolic steroids. Chronic heart failure (HF) has been associated with anabolic steroid deficiency, but its relationship with SHBG is not known.

**Methods.** The study involved 104 men ( $53 \pm 11$  years) with HF (i.e. left ventricular ejection fraction [LVEF] <40%) attending a specialist clinic on optimum treatment and in a stable condition. At enrolment, the median and interquartile range (IQR) SHBG level was determined, associated hormone levels were measured, and known risk factors were recorded. The study end-point was cardiac death within 3 years.

**Results.** At enrolment, the SHBG level (median 34.5 nmol/L, IQR 27-50 nmol/L) was correlated with the N-terminal probrain natriuretic peptide level ( $r=0.271$ ,  $P=.005$ ), LVEF ( $r=-0.263$ ,  $P=.007$ ), body mass index ( $r=-0.199$ ,  $P=.020$ ) and total testosterone level ( $r=0.332$ ,  $P=.001$ ). The median SHBG level was higher in the 16 patients (15.4%) who died, at 48.5 nmol/L (IQR 36-69.5 nmol/L) vs. 33 nmol/L (IQR 25.3-48.7 nmol/L;  $P=.001$ ), and a high level was associated with an increased risk of death (hazard ratio [HR]=1.045, 95% confidence interval [CI] 1.021-1.069;  $P<.001$ ). The association remained significant after adjustment in Cox multivariate regression modeling, at HR=1.049 (95% CI 1.020-1.079;  $P=.001$ ). Analysis by SHBG tertiles showed mortality was 30% in the third tertile, 14% in the second, and 4% in the first (*log rank* 0.007; HR=3.25, 95% CI 1.43-7.34;  $P=.004$ ).

**Conclusions.** The SHBG level correlated with measures of HF severity and was associated with a higher risk of cardiac death. Further studies are needed to clarify whether SHBG plays a role in HF pathophysiology.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1353-5

Este estudio fue financiado por una Beca de la Fundación Séneca, Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia (Proyecto 05822/PPC/07), y por la Red Nacional Cooperativa de Investigación en Insuficiencia Cardiaca (REDINSCOR), Ministerio de Sanidad y Consumo, expediente RD06/0003/0013.

Correspondencia: Dr. D.A. Pascual Figal.  
Unidad de Insuficiencia Cardiaca. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.  
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar. Murcia. España.  
Correo electrónico: dapascual@servicam.com

Recibido el 23 de marzo de 2009.

Aceptado para su publicación el 8 de julio de 2009.

**Key words:** Sex hormone-binding globulin. Heart failure. Hormones. Men. Prognosis.

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

## ABREVIATURAS

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1.  
NT-proBNP: porción aminoterminal del  
  propéptido natriurético tipo B.  
S-DHEA: sulfato deshidroepiandrosterona.  
SHBG: globulina transportadora de hormonas  
  sexuales.

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca crónica es una enfermedad progresiva asociada a una elevada mortalidad<sup>1</sup>. En los últimos años, se ha demostrado la existencia de una compleja interacción entre alteraciones hormonales, metabólicas y nutricionales que podrían participar en la progresión de la insuficiencia cardiaca<sup>2</sup>. En este sentido, los datos acerca del papel de las hormonas anabólicas son escasos y controvertidos: sus concentraciones están reducidas en los pacientes con insuficiencia cardiaca y la aparición de un desequilibrio entre anabolismo y catabolismo se ha relacionado con caquexia y mayor mortalidad durante la progresión de la enfermedad<sup>3-7</sup>. Además, la deficiencia anabólica en testosterona libre, sulfato deshidroepiandrosterona (S-DHEA) y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) es frecuente en varones con insuficiencia cardiaca y tiene un impacto negativo en su pronóstico<sup>3</sup>.

La globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) es una glucoproteína plasmática que se une a los esteroides sexuales con elevada afinidad y regula pasivamente su acción anabólica determinando sus concentraciones plasmáticas libres<sup>8</sup>. Así, elevadas concentraciones de SHBG conllevan mayor unión a la hormona y menor fracción libre que, al ser la biológicamente activa, determina menor actividad hormonal. Recientemente, la SHBG también ha sido descrita como una proteína multifuncional capaz de regular activamente la respuesta a esteroides y la entrada de andrógenos en las distintas células y tejidos<sup>9-12</sup>. Además, la SHBG tiene fuerte correlación con el estado nutricional; sus bajas concentraciones se asocian con obesidad central y síndrome metabólico, mientras que las altas aparecen en la anorexia nerviosa, la desnutrición caloricoproteínica y algunos tipos de cáncer<sup>13-17</sup>. Las bajas concentraciones de SHBG se han relacionado con mayor riesgo cardiovascular en varones asintomáticos<sup>18,19</sup>. Sin

embargo, su valor es desconocido en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Con base en estos datos, nuestra hipótesis era que la SHBG podría tener un significado clínico en los pacientes con insuficiencia cardiaca. El objetivo de este estudio es examinar el valor de la SHBG y otras hormonas relacionadas en varones con insuficiencia cardiaca y su relación con la mortalidad cardiaca durante el seguimiento.

## MÉTODOS

### Población de estudio y protocolo

Se incluyó a 104 varones consecutivos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca establecido procedentes de una consulta especializada, en un periodo de 2 años (enero de 2003 a diciembre de 2004). Los criterios de selección fueron: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección [FEVI] < 40%); una condición clínica estable, definida como la ausencia de hospitalización o signos de descompensación aguda en las 4 semanas previas, y tratamiento médico optimizado, sin cambios durante al menos la últimas 4 semanas (el 100% con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina [IECA] o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II]; el 100% con bloqueadores beta; el 84% con diuréticos de asa; el 58% con digoxina; el 55% con espironolactona). Debido a la interacción entre hormonas tiroideas y SHBG, se excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedad tiroidea o en tratamiento con hormonas tiroideas<sup>20</sup>, así como a los pacientes con antecedentes de cáncer actual o pasado. A la inclusión, se recogieron de forma prospectiva todas las variables clínicas y las muestras de sangre y se realizó una ecocardiografía transtorácica (Sonos 5500, Philips, Andover, Massachusetts); la FEVI se calculó mediante la regla modificada de Simpson, usando imagen con segundo armónico. El estudio fue aprobado por el comité ético local y se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente. Todos los pacientes fueron seguidos durante 3 años mediante visitas en la consulta y contacto telefónico. El suceso estudiado fue la muerte cardiaca, definida como secundaria a insuficiencia cardiaca refractaria (incluido trasplante cardiaco urgente) o que ocurre como muerte súbita no explicada por otras causas. El seguimiento de los pacientes se realizó mediante visitas clínicas, contacto telefónico y revisión de registros e historias clínicas.

### Parámetros bioquímicos

A la inclusión, se realizó una extracción sanguínea mediante punción venosa antecubital, tras

un periodo de ayunas de al menos 12 h y reposo de 20 min. El plasma y la fracción de suero se obtuvieron tras centrifugación a 2.200 G durante 20 min. La alícuotas obtenidas se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta el análisis conjunto. Las concentraciones de SHBG (nmol/l) se determinaron por duplicado con pruebas específicas de radioinmunoanálisis (Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia), al igual que los de S-DHEA ( $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (Immunotech, Marsella, Francia), IGF-1 (ng/ml) (Immunotech, Marsella, Francia), cortisol (nmol/l) (Immunotech, Beckman Coulter, Praga, República Checa) y factor de necrosis tumoral alfa (pg/ml) (Biosource Europe S.A., Nivelles, Bélgica). Las concentraciones totales de testosterona, porción aminoterminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), tiroxina libre y triyodotironina se determinaron mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscente en un analizador Modular E 170 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Las concentraciones séricas de testosterona libre se estimaron mediante la ecuación validada de Vermeulen et al<sup>21</sup>. Las de proteína C reactiva (mg/dl) se midieron mediante inmunoturbidimetría en un analizador Modular P 800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).

### Análisis estadístico

La distribución normal de las variables estudiadas se evaluó mediante el test Kolmogorov-Smirnov. Dada la distribución no normal de SHBG, testosterona libre, S-DHEA, FEVI y NT-proBNP, sus valores se expresaron como mediana [intervalo intercuartílico] y para el análisis estadístico se usó su transformación natural logarítmica. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y las variables categóricas, como número (porcentaje). El estudio de los determinantes de las concentraciones de SHBG se realizó mediante el análisis de correlación de Spearman, el test de la t de Student para muestras no apareadas y el de la U de Mann-Whitney, según correspondiera. Los determinantes con  $p < 0,01$  se incluyeron en un análisis de regresión lineal múltiple, ajustado además por otros factores reguladores descritos (edad, hormonas tiroideas, IGF-1 y cortisol). El análisis de riesgos proporcionales de Cox se usó para evaluar la asociación univariante entre cada variable y el suceso de estudio. El análisis multifactorial de Cox se usó para determinar el valor pronóstico tras el ajuste por las variables con  $p < 0,1$  en el análisis univariante y por factores de confusión (edad, índice de masa corporal [IMC], espironolactona, diuréticos de asa). Se expresaron los riesgos proporcionales (HR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. La adherencia a las presunciones de proporcionalidad de riesgos

de Cox se evaluó mediante gráficos de riesgo acumulado (log), las covariables dependientes de tiempo y los residuales de Schoenfeld, verificados con la representación  $\text{Ln}(-\text{Ln } S_i)$  para cada variable tras su categorización. Se construyeron curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada y los valores del *log rank test* se calcularon para valorar el significado estadístico de las diferencias. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## RESULTADOS

### Globulina transportadora de hormonas sexuales y sus determinantes

Se incluyó en el estudio a un total de 104 varones con insuficiencia cardíaca. Las características clínicas de la población a su inclusión se muestran en la tabla 1. Los valores de SHBG fueron 34,5 [27-50] nmol/l y se correlacionaron significativamente con la concentración de NT-proBNP ( $r = 0,271$ ;  $p = 0,005$ ), la FEVI ( $r = -0,263$ ;  $p = 0,007$ ) y el IMC ( $r = -0,200$ ;  $p = 0,020$ ). La tabla 2 muestra las cifras de las hormonas relacionadas; los valores de SHBG mostraron una correlación positiva con los de testosterona, pero no con los de las demás hormonas. No se encontraron otras correlaciones ni diferencias significativas con el resto de las características clínicas y los parámetros bioquímicos ( $p > 0,1$  en todos los análisis). En un análisis de regresión lineal múltiple que incluyó testosterona total, NT-proBNP, FEVI e IMC, ajustado por otros factores reguladores descritos (edad, hormonas tiroideas, IGF-1 y cortisol), la concentración de NT-proBNP fue el único determinante de las concentraciones de SHBG ( $p = 0,006$ ) (fig. 1). En contraste con la SHBG, la testosterona total y la testosterona libre no mostraron correlación alguna con la concentración de NT-proBNP, la FEVI u otra característica clínica ( $p > 0,1$ ).

### Globulina transportadora de hormonas sexuales y pronóstico

Tras 3 años de seguimiento, murieron 16 pacientes (15,4%); 12 debido a insuficiencia cardíaca refractaria y 4 por muerte súbita. Los pacientes que fallecieron presentaban mayores concentraciones de SHBG (48,5 [36-69,5] frente a 33 [25,3-48,7] nmol/l;  $p = 0,001$ ) (fig. 2). En el análisis univariante de Cox (tabla 3), los predictores de muerte cardíaca fueron SHBG, FEVI y NT-proBNP; el resto de las variables clínicas y hormonas relacionadas, incluidos los valores de testosterona total ( $p = 0,74$ ) y libre ( $p = 0,13$ ), no alcanzaron significación. Tras el

**TABLA 1. Características a la inclusión en la población total y según la mediana de globulina transportadora de hormonas sexuales**

	Total (n = 104)	SHBG ≥ 34,5 nmol/l (n = 52)	SHBG < 34,5 nmol/l (n = 52)	p
SHBG (nmol/l)	34,5 [27-50]	50 [41,2-59,5]	27 [21,2-31]	
Edad (años)	53,1 ± 10,6	52 ± 12	53 ± 8	0,514
IMC	27,6 ± 3,9	26,8 ± 3,9	28,4 ± 3,8	0,038
Clase NYHA	2 ± 0,6	2 ± 0,6	2,1 ± 0,6	0,537
I/II/III/IV (%)	14/72/14/0	14/69/15/2	14/75/8/4	0,687
Etiología isquémica	17 (16)	7 (14)	10 (19)	0,426
Ritmo sinusal	79 (77)	38 (73)	41 (81)	0,352
Bloqueo completo de rama	51 (49)	25 (48)	26 (50)	0,890
FEVI (%)	29 [20-35]	25 [20-34]	30 [22-38]	0,291
Espironolactona	57 (55)	27 (52)	30 (58)	0,554
Bloqueadores beta	104 (100)	—	—	—
IECA o ARA-II	104 (100)	—	—	—
Digoxina	60 (58)	31 (60)	29 (56)	0,691
Diuréticos de asa	87 (84)	40 (77)	47 (90)	0,450
Estatinas	34 (33)	18 (35)	16 (31)	0,676
Bioquímica				
Creatinina (mg/dl)	1,16 [1-1,31]	1,1 [0,97-1,5]	1,2 [1-1,3]	0,827
TFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	72,6 ± 24,8	72 ± 21	73 ± 17	0,887
Hemoglobina (g/dl)	14,8 ± 3,3	14,5 [13,3-15,6]	14,7 [13,6-15,3]	0,621
Sodio (mEq/l)	139 ± 3,4	139 ± 3,9	139 ± 2,9	0,929
Potasio (mEq/l)	4,7 ± 0,5	4,6 [4,4-5,2]	4,7 [4,4-5]	0,597
NT-proBNP (pg/ml)	668 [183-1.745]	840 [299-2.597]	653 [133-1.337]	0,030
Ácido úrico (mg/dl)	7,1 ± 2	7,3 ± 2,2	6,9 ± 1,7	0,354
Colesterol (mg/dl)	184 ± 40	183 ± 41	187 ± 39	0,715
Proteína C reactiva (mg/dl)	0,3 [0,1-0,5]	0,25 [0,19-0,8]	0,3 [0,1-0,4]	0,264
TNFα (pg/ml)	37 [25,8-49,5]	39 [25-51]	33 [21-44]	0,255

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: porción aminotermino del péptido natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales; TFG: tasa de filtrado glomerular; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

Los datos expresan mediana [intervalo intercuartílico], media ± desviación estándar y n (%).

**TABLA 2. Correlaciones hormonales de la globulina transportadora de hormonas sexuales**

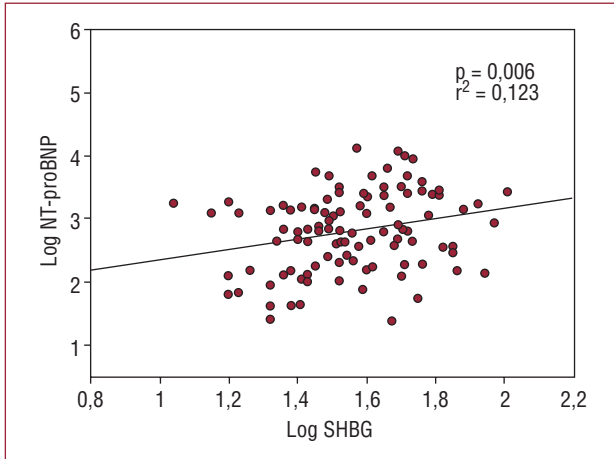
Hormona	Concentración	r	p
Testosterona total (ng/ml)	4,35 ± 2,54	0,332	0,001
Testosterona libre (pg/ml)	75,2 [52-101,3]	-0,085	0,393
S-DHEA (ng/ml)	1.045 [560-1.707]	-0,017	0,862
IGF-1 (ng/ml)	127,5 ± 52	-0,084	0,561
Cortisol (nmol/l)	19,3 ± 17,8	0,187	0,097
Tiroxina (pg/ml)	3,24 ± 0,63	-0,159	0,192
Triyodotironina (ng/dl)	1,34 ± 0,35	0,017	0,889

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; S-DHEA: sulfato deshidroepiandrosterona; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales.

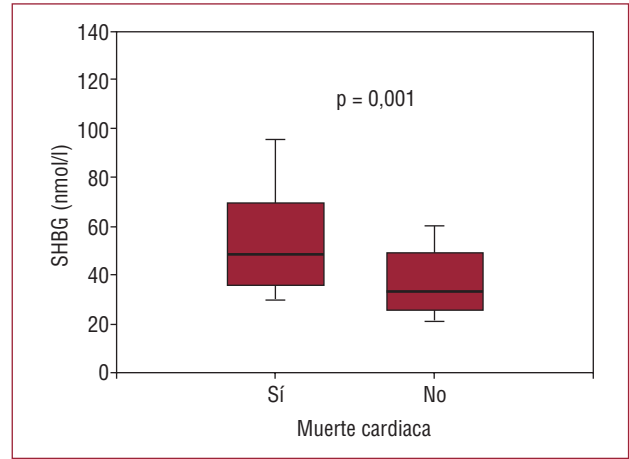
ajuste en un análisis multivariable, los valores de SHBG permanecieron como un factor de riesgo significativo (HR = 1,056; IC del 95%, 1,017-1,096; p = 0,004). El análisis por terciles de SHBG (fig. 3) también mostró un significativo incremento de riesgo asociado (HR = 3,25; IC del 95%, 1,43-7,34; p = 0,004). La mortalidad a 3 años fue del 30% de los pacientes en el tercil superior, el 14% de los del tercil intermedio y sólo el 4,3% de los del tercil inferior (*log rank test*, 0,007).

## DISCUSIÓN

En este estudio se muestra por primera vez que la SHBG, una proteína reguladora de la actividad hormonal anabolizante, puede participar en la insuficiencia cardíaca, pues elevadas concentraciones de SHBG se correlacionan con otros parámetros de severidad de la insuficiencia cardíaca y, a su vez, se asocian con un peor pronóstico a largo plazo en varones con insuficiencia cardíaca.

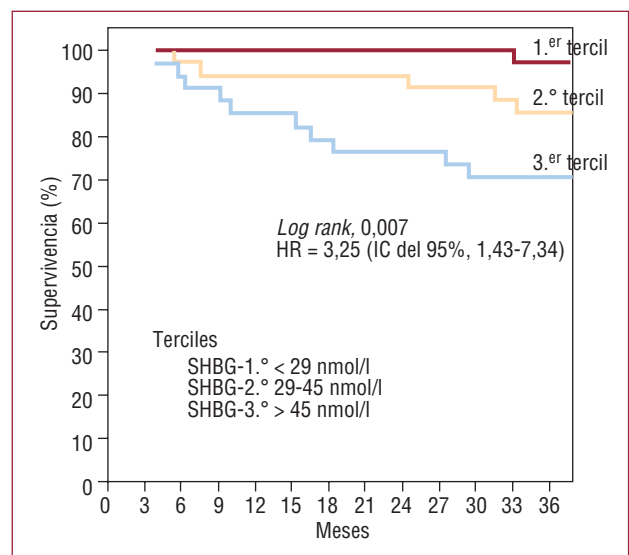


**Fig. 1.** Diagrama de puntos de las concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) frente a porción aminoterminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP).



**Fig. 2.** Diagrama de cajas de las concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) según sucediera o no la muerte cardíaca a los 3 años de seguimiento.

En los últimos años, se ha descrito en pacientes con insuficiencia cardíaca concentraciones reducidas de hormonas anabólicas: testosterona total, testosterona libre, S-DHEA e IGF-1<sup>3-6</sup>. Además, se ha señalado que el déficit anabólico conlleva menor supervivencia para los varones con insuficiencia cardíaca<sup>3</sup>. La aparición de un desequilibrio entre anabolismo y catabolismo a favor de éste se asocia a mayores progresión y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>7</sup>. Nuestro trabajo se centró en la SHBG, puesto que es una molécula clave en la acción de los esteroides anabolizantes a la que se han atribuido una regulación compleja y múltiples acciones<sup>9-12,19</sup>. De forma pasiva, por su unión a los esteroides sexuales determina la fracción libre biológicamente activa, de forma que las bajas concentraciones de SHBG conllevan más actividad biológica hormonal y, a la inversa, las altas conllevan menos actividad anabolizante. En el área cardiovascular, las cifras bajas de SHBG se han relacionado con hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico, obesidad central, resistencia a la insulina, dislipemia y mayor riesgo cardiovascular en varones<sup>13,17,18</sup>. Las cifras altas se asocian a deterioro anabólico y predominio del catabolismo, y aparecen en el hipertiroidismo, la anorexia nerviosa, la desnutrición caloricoproteínica y algunos tipos de cáncer<sup>13-17</sup>. Sin



**Fig. 3.** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

embargo, no hay información específica acerca de su posible papel en la insuficiencia cardíaca.

Nuestro estudio muestra una relación entre las concentraciones de SHBG más elevadas y la presencia de parámetros de severidad de la

**TABLA 3. Análisis de regresión de Cox para la predicción de muerte cardíaca**

	Univariable		Multivariable*	
	HR (IC del 95%)	p	HR (IC del 95%)	p
SHBG	1,045 (1,021-1,069)	< 0,001	1,049 (1,020-1,079)	0,001
NT-proBNP (100 pg/ml)	1,018 (0,999-1,037)	0,064	1,026 (1,004-1,050)	0,023
FEVI	0,931 (0,875-0,991)	0,024	0,949 (0,897-1,004)	0,070

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NT-proBNP: porción aminoterminal del péptido natriurético tipo B; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales. \*Ajustado también por edad, índice de masa corporal, espironolactona y diuréticos de asa.

insuficiencia cardíaca, como mayor concentración de NT-proBNP y menor FEVI, además de con la testosterona total, que es su principal regulador *in vivo*. Tras el ajuste multivariable por factores reguladores conocidos, el NT-proBNP emergió como su principal determinante en pacientes con insuficiencia cardíaca. Estos hallazgos indican que las concentraciones de SHBG podrían estar influidas por la severidad de la insuficiencia cardíaca, como previamente se describió de la S-DHEA, mientras que la testosterona no muestra esta correlación en nuestro estudio ni en otros previos<sup>3,4,6</sup>. La regulación de las concentraciones de SHBG es multifactorial y controlada por un equilibrio de factores estimuladores e inhibidores, como numerosos factores endocrinos, paracrinós y de crecimiento<sup>19</sup>. Sin embargo, la regulación de esta molécula continúa siendo un área de considerable debate y, como indican nuestros hallazgos, el sistema de péptidos natriuréticos también podría participar.

En nuestra población, cifras de SHBG elevadas se asociaron a un mayor riesgo de muerte cardíaca, incluso tras el ajuste por otros factores de riesgo conocidos. Dado que las cifras más elevadas de SHBG determinan menor cantidad de hormona libre, que es la biológicamente activa, el aumento de SHBG podría contribuir a un mayor déficit hormonal anabólico y/o identificar a los pacientes con un mayor deterioro de dicho sistema hormonal. Estos hallazgos están en consonancia con los de Jankowska et al<sup>3</sup>, que mostraron una asociación entre el número de deficiencias hormonales anabólicas y un peor pronóstico en varones con insuficiencia cardíaca. Además, la SHBG también regula activamente la respuesta a los esteroides en los distintos tejidos, participa en la señalización en la membrana celular y modifica los efectos locales de los esteroides<sup>9-11</sup>. Por lo tanto, el concepto de SHBG como una proteína monofuncional que un esteroides ha cambiado al de una proteína con múltiples funciones, si bien sus acciones son aún poco conocidas y podría actuar como inhibidor de la acción de los esteroides sexuales dependiendo del tipo de tejido y el tipo de célula<sup>12</sup>. En este sentido, no se ha estudiado hasta ahora si la SHBG puede ejercer alguna acción específica en los propios cardiomiocitos del corazón insuficiente. Nuestros hallazgos indican que la SHBG podría participar en la interacción entre deterioro hormonal anabólico e insuficiencia cardíaca, y en la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, nuestro estudio es observacional y sólo puede generar hipótesis a este respecto, y también es posible que la SHBG sea sólo un marcador de severidad. Por lo tanto, es necesario el diseño de nuevos estudios que aclaren el posible papel de la SHBG en la insuficiencia cardíaca.

Los valores de SHBG también son un marcador del estado nutricional<sup>13-17</sup>. El deterioro del estado nutricional conlleva un incremento de SHBG y elevadas concentraciones de SHBG se han descrito en pacientes con anorexia nerviosa o desnutrición caloricoproteínica<sup>16,17,22-25</sup>. Además, cifras elevadas de SHBG conllevan menor fuerza muscular y menor densidad ósea, lo que ha llevado a atribuir a esta proteína un papel por encima de los esteroides sexuales en estas situaciones<sup>26-29</sup>. La pérdida de peso, la caquexia, la atrofia muscular y la osteoporosis también son hallazgos en la progresión de la insuficiencia cardíaca, que a su vez se asocian a un peor pronóstico<sup>30</sup>. En varones con enfermedad coronaria, los valores bajos de SHBG se correlacionan con obesidad central y se asocian a un mayor riesgo de sucesos cardiovasculares durante el seguimiento<sup>18,19</sup>. Frente a esa población, en pacientes con insuficiencia cardíaca es la pérdida de peso, no la obesidad, lo que determina un peor pronóstico<sup>2,30</sup>. Por lo tanto, la relación encontrada en nuestro estudio entre valores elevados de SHBG y mayor mortalidad indica que, en pacientes con insuficiencia cardíaca, la SHBG también sería un marcador de desnutrición. Sin embargo, en este sentido los hallazgos son limitados dado que sólo encontramos una débil correlación negativa entre SHBG e IMC; la falta de una completa evaluación nutricional impide estudiar otras asociaciones y conocer si esta proteína puede servir como un marcador del estado nutricional en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

## CONCLUSIONES

En conclusión, este estudio muestra que en pacientes con insuficiencia cardíaca las concentraciones elevadas de SHBG se correlacionan con otras medidas de severidad de la enfermedad y se asocian a un mayor riesgo de muerte cardíaca en el seguimiento a largo plazo. Estos hallazgos indican un posible papel de la SHBG en la fisiopatología del deterioro anabólico que aparece durante la progresión de la insuficiencia cardíaca, si bien no es posible establecer relaciones causales por ser un estudio observacional. Son necesarios nuevos estudios para definir las relaciones potenciales entre SHBG y los esteroides anabolizantes, el estado nutricional y la progresión de la insuficiencia cardíaca.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1329.e1-70.

2. Anker SD, Al-Nasser FO. Chronic heart failure as a metabolic disorder. *Heart Fail Monit.* 2000;1:42-9.
3. 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.
4. Moriyama Y, Yasue H, Yoshimura M, Mizuno Y, Nishiyama K, Tsunoda R, et al. The plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate are decreased in patients with chronic heart failure in proportion to the severity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1834-40.
5. Kontoleon PE, Nastasiou-Nana MI, Papapetrou PD, Alexopoulos G, Ktenas V, Rapti AC, et al. Hormonal profile in patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2003;87:179-83.
6. Anker SD, Clark AL, Kemp M, Salsbury C, Teixeira MM, Hellewell PG, et al. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:997-1001.
7. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation.* 1997;96:526-34.
8. Westphal U. Steroid-protein interactions II. *Monogr Endocrinol.* 1986;27:1-603.
9. 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.
10. 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.
11. Rosner W, Hryb DJ, Khan MS, Nakhla AM, Romas NA. Sex hormone-binding globulin: anatomy and physiology of a new regulatory system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;40:813-20.
12. Khosla S. Sex hormone binding globulin: inhibitor or facilitator (or both) of sex steroid action? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4764-6.
13. Osuna JA, Gomez-Perez R, Arata-Bellabarba G, Villaroel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone-binding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men. *Arch Androl.* 2006;52:355-61.
14. De SM, Verrotti A, Iughetti L, Palumbo M, Farello G, Di CE, et al. Increased visceral adipose tissue is associated with increased circulating insulin and decreased sex hormone binding globulin levels in massively obese adolescent girls. *J Endocrinol Invest.* 2001;24:438-44.
15. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:843-50.
16. 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.
17. Estour B, Pugeat M, Lang F, Dechaud H, Pellet J, Rousset H. Sex hormone binding globulin in women with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1986;24:571-6.
18. Pugeat M, Moulin P, Cousin P, Fimbel S, Nicolas MH, Crave JC, et al. Interrelations between sex hormone-binding globulin (SHBG), plasma lipoproteins and cardiovascular risk. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995;53:567-72.
19. Kalme T, Seppala 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.
20. Toscano V, Balducci R, Bianchi P, Guglielmi R, Mangiantini A, Sciarra F. Steroidal and non-steroidal factors in plasma sex hormone binding globulin regulation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992;43:431-7.
21. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3666-72.
22. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6:208-15.
23. Gapstur SM, Kopp P, Gann PH, Chiu BC, Colangelo LA, Liu K. Changes in BMI modulate age-associated changes in sex hormone binding globulin and total testosterone, but not bioavailable testosterone in young adult men: the CARDIA Male Hormone Study. *Int J Obes (Lond).* 2007;31:685-91.
24. Mingrone G, Greco AV, Giancaterini A, Scarfone A, Castagneto M, Pugeat M. Sex hormone-binding globulin levels and cardiovascular risk factors in morbidly obese subjects before and after weight reduction induced by diet or malabsorptive surgery. *Atherosclerosis.* 2002;161:455-62.
25. Wabitsch M, Ballauff A, Holl R, Blum WF, Heinze E, Remschmidt H, et al. Serum leptin, gonadotropin, and testosterone concentrations in male patients with anorexia nervosa during weight gain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2982-8.
26. Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:S662-70.
27. Mohr BA, Bhasin S, Kupelian V, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and frailty in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:548-55.
28. Lormeau C, Soudan B, D'Herbomez M, Pigny P, Duquesnoy B, Cortet B. Sex hormone-binding globulin, estradiol, and bone turnover markers in male osteoporosis. *Bone.* 2004;34:933-9.
29. Legrand E, Hedde C, Gallois Y, Degasne I, Boux de CF, Mathieu E, et al. Osteoporosis in men: a potential role for the sex hormone binding globulin. *Bone.* 2001;29:90-5.
30. Von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res.* 2007;73:298-309.