SHBG para predecir diabetes

Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. N Engl J Med 2009;361:1152-1163.

Abstract copyright © Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Used with permission.

DING EL, SONG Y, MANSON JE, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

Antecedentes. Niveles circulantes de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) están asociadas inversamente con resistencia a la insulina, pero si estos niveles pueden predecir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 es incierto.

Métodos. Realizamos un grupo de estudio casos controles de mujeres postmenopáusicas en el estudio Women's Health quienes no estaban usando terapia hormonal (359 con nuevo diagnóstico de diabetes 2 y 359 controles). Se midieron niveles de SHBG; dos polimorfismos de los genes que codifican SHBG, que fueron fuertemente asociados con los niveles de proteínas, fueron tipificadas y aplicadas en el análisis de randomización mendeliana. Luego condujimos una replicación del estudio en una cohorte independiente de hombres de estudio Physicians'Health II (170 con diagnóstico nuevo de diabetes tipo 2 y 170 controles).

Resultados. Entre mujeres, niveles plasmáticos más altos de globulina trasportadora de hormonas sexuales (SHBG) se asociaron prospectivamente con un menor riesgo de diabetes tipo 2: RR multivariables fueron 1.00 para el primer (el más bajo) cuartil de niveles plasmáticos, 0.16 (IC 95%, 0.08-0.33) para el segundo cuartil, 0.04 (IC 95%, 0.01-0.12) para el tercer cuartil, y 0.09 (IC 95%, 0.03-0.21) para el cuarto (el más alto) cuartil ($p < 0.001$ para tendencia). Estas asociaciones prospectivas fueron replicadas entre hombres (RR para el cuartil mayor de niveles plasmáticos vs. el más bajo cuartil, 0.10; (IC 95%, 0.03 a 0.36; $p < 0.001$ para tendencia). Comparado con homocigotos del respectivo alelo (wild type), los portadores de una variante del alelo de SHBG con poliformismo de un nucleótido (SNP) rs6259 tenían 10% de niveles más altos de SHBG ($p = 0.005$), y los portadores de la variante de rs6.257 tenían 10% menos de niveles plasmático ($p = 0.004$); las variantes de ambos SNPs también se asociaron con riesgo de diabetes tipo 2 en direcciones correspondientes a sus niveles asociados de SBHG. En el análisis randomizado mendeliano, los RR predictivos de diabetes tipo 2 por desviación estándar el aumento en los niveles plasmáticos de SHBG fue de 0.28 (IC 95%, 0.13-0.58) entre mujeres y 0.29 (IC 95%, 0.15-0.58) entre hombres, un hallazgo que sugiere que la globulina trasportadora de hormonas sexuales tiene una relación causal en el riesgo de diabetes tipo 2.

Conclusiones. Los bajos niveles circulantes de globulina trasportadora de hormonas sexuales (SHBG) son un fuerte predictor de riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres y hombres. El uso clínico de ambos genotipos de SHBG y niveles plasmáticos en la estratificación e intervención del riesgo de diabetes tipo 2 merece examen posterior.

Comentario. Ding y col. nos muestra un fascinante estudio que busca la potencial habilidad de la SHBG de predecir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM) Hemos tenido recientes indicios de que los niveles circulantes de SHBG pueden ser activos a nivel de los tejidos, no sólo trasportadores pasivos. La conexión de cómo los esteroides sexuales (andrógenos estrógenos) y las proteínas pueden interactuar para afectar una enfermedad crónica es intrigante y ha sido cuestionada. Los autores usaron análisis genéticos sofisticados

para tratar de discernir si variantes genéticas específicas de alelos de SHBG son más o menos predictoras de cómo la SHBG en general puede ser potencialmente importante en determinar el inicio de DM. El sofisticado análisis y modelo fue aplicado usando algunas importantes presunciones. Nosotros estamos a veces a merced de los análisis dados a la sofisticación. Es excitante cuando datos poblacionales pueden ser analizados usando técnicas sofisticadas, nuevos análisis genéticos y nuevos ensayos biológicos. Ha sido por tiempo de interés, por ejemplo, porque los estrógenos orales pueden estar asociados con bajo riesgo de DM y a mayor riesgo tromboembólico cuando se da a mujeres postmenopáusicas, etc.

Sólo entendiendo alguno de esos mecanismos en el tiempo puede ayudarnos a comenzar a entender estas observaciones. Los autores puntualizan algunas limitaciones potenciales: primero, el poder estadístico, con menos de 600 casos de diagnóstico nuevo en las dos cohortes, puede ser relativamente limitada, especialmente con relación a la asociación genética observada. Confusión residual, particularmente por adiposidad, es posible con análisis observacional convencional de biomarcadores, aunque esto no les parece a los autores. Otro hallazgo curioso es que el riesgo de DM para mujeres es más bajo en el tercer cuartil vs. el cuarto cuartil. Esto no parece que sea reportado para hombres y parece inconsistente con la hipótesis de los autores. Me pregunto si esto fue un error de publicación.

Por favor anotemos también que las mujeres con DM fueron más propensas a ser hipertensas, más pesadas, fumadoras, más jóvenes cuando se embarazaron (un estado de resistencia a la insulina), tenían una fuerte historia familiar de DM y hacen menos ejercicio fuerte. Todos estos factores se pueden asociar con más baja SHBG. Ajustar para todo esto estadísticamente, puede ser difícil. La practicabilidad de medir SHBG para predecir DM vs. los bien conocidos factores de riesgo permanece todavía por definir.

Sin embargo, este reporte es un creativo y sofisticado análisis y plantea investigación posterior de por qué la SHBG puede ser importante en cómo los andrógenos y los estrógenos pueden afectar el riesgo de enfermedad crónica.

Robert A. Wild, MD, PhD, MPH, NCMP
Professor of Reproductive Endocrinology
Adjunct Professor of Biostatistics
and Epidemiology Adjunct Professor of
Medicine (Cardiology) Oklahoma
University Health Sciences Center
Oklahoma City, OK Member, NAMS
Professional Education Committee