



## CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



### ORIGINAL

# Evaluación de las tendencias temporales en las variables antropométricas y lipídicas en niños de 12 a 15 años de edad. Estudio Cuatro Provincias en niños de edad puberal<sup>☆</sup>

Carmen Garcés\*, Beatriz Cano, Iria de Oya, Laura López-Simón, Manuel de Oya, en nombre de los investigadores del Estudio Cuatro Provincias<sup>♦</sup>

Laboratorio de Lípidos, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 20 de julio de 2009; aceptado el 11 de marzo de 2010

#### PALABRAS CLAVE

Niveles de lípidos;  
Testosterona;  
SHBG;  
Variables  
antropométricas;  
Niños

#### Resumen

**Introducción:** Las diferencias entre sexos en la incidencia de enfermedad cardiovascular se han asociado con un diferente perfil lipídico en hombres y mujeres, relacionado con cambios en las hormonas sexuales a lo largo de la vida. La pubertad es el periodo del desarrollo en el que empieza a manifestarse la influencia de estas hormonas sobre el perfil lipídico. Por ello, en nuestro estudio, hemos analizado la relación de los niveles de testosterona, estradiol y *sex hormone binding globulin* (SHBG, 'globulina transportadora de hormonas sexuales') con los cambios en las variables antropométricas y lipídicas que tienen lugar en la pubertad.

**Métodos:** La población de nuestro estudio la constituyen 370 escolares sanos (175 varones y 195 mujeres) de edades comprendidas entre 12–15 años. Los niveles plasmáticos de lípidos se determinaron mediante métodos estandarizados. Los niveles de testosterona y estradiol fueron determinados mediante radioinmunoensayo y los niveles de SHBG mediante ensayo inmunoradiométrico.

**Resultados:** En niños, importantes aumentos del peso y la altura a lo largo del periodo puberal se acompañaron de un aumento significativo de la testosterona y un descenso de la SHBG. El cHDL fue significativamente más bajo en varones de 15 años que en los más jóvenes y la apo A-I disminuyó progresivamente en función de la edad. En niñas, no se observaron diferencias significativas. En niños, el cHDL y la apo A-I correlacionaron negativamente con la testosterona y positivamente con la SHBG. La correlación entre apo A-I y SHBG continuó significativa ( $p < 0,001$ ) después de ajustar por el IMC.

<sup>☆</sup>Dedicado a la memoria del Prof. Manuel de Oya.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cgarcés@fjd.es (C. Garcés).

<sup>♦</sup>El listado de investigadores participantes en el Estudio Cuatro Provincias se muestra en el Anexo I.

**KEYWORDS**

Lipid levels;  
Testosterone;  
SHBG;  
Anthropometric  
variables;  
Children

**Conclusiones:** El importante descenso de los niveles de cHDL y apo A-I observado durante la pubertad en los varones de nuestro estudio se relaciona no solo con el aumento de los niveles de testosterona, sino también con la bajada de los niveles de SHBG, apoyando el papel de la SHBG en dicho descenso.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

### Analysis of temporal trends of anthropometric and lipid variables in 12- to 15-year-old children. The Four Provinces Study in pubertal children

**Abstract**

**Introduction:** Sex-related differences in the prevalence of coronary heart disease have been associated to different lipid profiles in men and women, related to changes in sex hormones throughout life. Puberty is a period of development in which the influence of sex hormones on the lipid profile is starting to take place. Thus, we aimed to analyze the relationship between sex hormones (testosterone, oestradiol and SHBG (sex hormone binding globulin)) and changes in anthropometric variables and plasma lipid levels during puberty.

**Methods:** Our population-based sample included 370 healthy pubertal children (175 males and 195 females), ranging from 12–15 years old. Plasma lipid levels were measured by standardized methods. Testosterone and oestradiol levels were determined by RIA and SHBG levels were determined by IRMA.

**Results:** In boys, significant increases in weight and height across the period were accompanied by an increase in testosterone and a decrease in SHBG levels. HDL-cholesterol levels were significantly lower in 15-year-old than in younger boys and apo A-I levels steeply decreased across the studied age groups. No significant changes were observed in girls. In boys, HDL-cholesterol and apo A-I levels correlated negatively with testosterone and positively with SHBG. Apo A-I levels remained significantly ( $p < 0.001$ ) correlated to SHBG after adjusting for BMI.

**Conclusions:** The significant decrease in HDL-cholesterol and apo A-I levels observed during puberty in boys in our study seemed to be related to both testosterone and SHBG levels, supporting the role of SHBG on this decrease of HDL-cholesterol levels occurring during puberty in boys.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

**Introducción**

La aterosclerosis es un proceso que se desarrolla en las primeras décadas de la vida, evolucionando de forma asintomática y, en general, sin expresión clínica hasta la edad adulta. Estudios utilizando ecografía intravascular han detectado lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias del 17% de los individuos menores de 20 años estudiados<sup>1</sup>, evidenciando el comienzo de esta enfermedad a edades muy tempranas. Además, la presencia en la edad infantil de factores de riesgo de aterosclerosis se relaciona con la aparición de la ECV en la edad adulta<sup>2–4</sup>. Sin embargo, la instauración de factores de riesgo cardiovascular y alteraciones metabólicas varía en función del sexo, atribuyéndose a la modulación hormonal las diferencias en dicha instauración que condicionarán las discrepancias entre sexos en el futuro desarrollo de la ECV.

Así, diferencias en niveles de lípidos plasmáticos parecen relacionarse con la distinta prevalencia de la ECV observada entre hombres y mujeres a lo largo de la vida<sup>5</sup>, de modo que el efecto de las hormonas sexuales y su acción regulatoria en el metabolismo de los lípidos han sido ampliamente investigados, observándose una asociación entre los niveles hormonales y variaciones en los niveles de lípidos de acuerdo a la edad y al sexo<sup>6–9</sup>.

En este sentido, la pubertad es un momento de importantes cambios antropométricos, hormonales y lipídicos relacionados con el proceso de maduración sexual<sup>10</sup>. Los estudios que han analizado la relación entre niveles hormonales en el periodo puberal y las medidas antropométricas y de composición corporal se han centrado en niños obesos<sup>11–13</sup> o exclusivamente en niñas<sup>14–16</sup>, de modo que los datos sobre los cambios en niveles de hormonas sexuales y variables antropométricas en la pubertad temprana en niños sanos son escasos. Por su parte, los estudios que han analizado la relación de los cambios en los niveles hormonales con las variaciones en los niveles plasmáticos de lípidos que tienen lugar durante la pubertad<sup>17</sup>, han observado que la distinta tendencia en la evolución de los niveles de cHDL de acuerdo al sexo se relaciona con el aumento de los niveles de testosterona en niños<sup>18,19</sup>. Sin embargo, todos los estudios se han centrado en los niveles totales de hormonas sexuales y el papel de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) no ha sido evaluado previamente en niños puberales sanos. La SHBG modula la disponibilidad biológica libre activa de testosterona y estradiol<sup>20–22</sup>, y su papel regulador podría ser crucial en la relación entre los niveles de hormonas y la modificación del perfil lipídico que tiene lugar durante la pubertad.

Por ello, dentro del Estudio Cuatro Provincias nos propusimos determinar los niveles de estradiol, testosterona y SHBG en niños españoles de edad puberal y analizar la relación entre dichos niveles hormonales y los cambios en las variables antropométricas y en los niveles de lípidos plasmáticos de acuerdo al sexo y a la edad en una muestra representativa de niños españoles sanos de 12–15 de edad.

## Material y métodos

### Diseño y sujetos de estudio

Se trata de un estudio transversal en el que se han analizado variables antropométricas, perfil lipídico y niveles hormonales en 370 niños sanos de edad puberal (12–15 años de edad), integrantes del segundo corte del Estudio Cuatro Provincias en Madrid. La selección de los niños en el primer corte se realizó mediante muestreo aleatorio, por conglomerados de los centros escolares, estratificados por sexo y nivel socioeconómico (titularidad pública y privada de los colegios). El protocolo de estudio cumple las normas de Helsinki y la legislación española sobre investigación clínica en humanos, y ha sido aprobado por el comité ético de investigación clínica de la Fundación Jiménez Díaz en Madrid. Todos los padres debieron firmar un consentimiento informado para la inclusión de sus hijos en el estudio.

### Recogida de información

Una vez obtenidos los consentimientos informados correspondientes a los niños seleccionados para participar en el estudio se procedió a la extracción de muestras de sangre y a la recogida de información para cada niño en cada uno de los colegios que participaron en el estudio. Se excluyeron los niños que, según comunicado de los padres, padecían alteraciones metabólicas, endocrinas, hepáticas o renales. La información fue recogida siempre por el mismo equipo de campo, ayudados por un médico y 2 ATS responsables de la extracción de sangre.

### Variables antropométricas

Las medidas se realizaron con los niños vestidos con ropa ligera y sin zapatos. La talla se midió hasta el último milímetro utilizando tallímetros extensibles portátiles (modelo Ka We 4444Seca). El peso se midió hasta el último 0,1 kg con una balanza electrónica digital homologada (modelo Seca 812). A partir de estas medidas se calculó el IMC (peso en kg/talla<sup>2</sup> en m<sup>2</sup>).

### Determinaciones bioquímicas

Las muestras de sangre se obtuvieron por venopunción después de las medidas físicas, en ayunas de una noche. Se recogieron 10 ml de sangre en tubo Vacutainer conteniendo EDTA-Na<sub>2</sub>, como antioxidante y anticoagulante. Los tubos se mantuvieron en hielo hasta que fueron centrifugados (20 min a 3000 rpm y 4 °C) para separar sus fracciones, que posteriormente fueron congeladas a –70 °C para su envío en hielo seco al laboratorio central para análisis.

### Perfil lipídico

En el plasma obtenido se valoran por métodos enzimáticos colesterol y TG (Menarini Diagnostics) en un autoanalizador RA-1000. El cHDL se determinó después de la precipitación de las lipoproteínas que contienen apo B con ácido fosfotungstácico y Mg (Boehringer Mannheim). El cLDL se calculó según la fórmula de Friedewald. Las concentraciones de apo A-I y apo B en plasma se cuantificaron por inmunonefelometría (Array System, Beckman Instruments). La testosterona y el estradiol se determinaron mediante radioinmunoensayo, usando kits comerciales (DSL-4000 Active<sup>®</sup> Testosterone and DSL-43100 Active<sup>®</sup> Estradiol, respectivamente; Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, Texas, EE.UU.). La SHBG se midió utilizando un ensayo inmunoradiométrico (DSL-7400 Active<sup>®</sup> SHBG; DSL, Inc., Webster, Texas, EE.UU.).

### Análisis estadístico

Todos los análisis se han realizado con el programa SPSS v 9.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Las diferencias en las variables del estudio según edad se han evaluado mediante ANOVA, y el pertinente análisis Post Hoc: Tukey o Tamhane's T2 según las varianzas fueran o no iguales. Las correlaciones entre los niveles de hormonas y las variables antropométricas y lipídicas se han determinado mediante coeficientes de correlación de Spearman.

## Resultados

La población del estudio incluye 370 escolares sanos (175 varones y 195 mujeres) de edades comprendidas entre 12–15 años. La edad media fue similar en ambos sexos,  $13,6 \pm 1,1$  en niños y  $13,7 \pm 0,9$  en niñas.

Las variables antropométricas (peso, talla e IMC), el perfil lipídico y los niveles de hormonas según la edad en niños y niñas se muestran en las [tablas 1 y 2](#) respectivamente. El peso aumenta gradualmente al aumentar la edad en niños pero no en niñas. El peso de los niños se incrementa en más de 15 kg a lo largo del periodo de edad estudiado, desde una media de  $49,9 \pm 10,8$  kg a los 12 años hasta una media de  $65,7 \pm 12,3$  a los 15. En las niñas de 12 años el peso medio es de  $55,0 \pm 12,1$  kg y no se modifica significativamente en los otros grupos de edad. La altura también aumenta gradual y significativamente al estudiar niños de 12–15 años. En las niñas, la altura es significativamente más elevada en el grupo de 13 que en el grupo de 12 pero no presenta diferencias significativas entre los 13–15 años. No se observan diferencias significativas en las medias del IMC entre grupos.

Los niveles de colesterol total (CT) y cLDL fueron significativamente más altos en los varones de 12 años que en el resto de los grupos de edad. Los niveles de cHDL disminuyeron progresivamente de acuerdo al grupo de edad considerado, de modo que fueron significativamente más bajos en niños de 15 que en niños más jóvenes. Los niveles de apo A-I en niños fueron significativa y progresivamente más bajos al aumentar la edad del grupo considerado ([tabla 1](#)). Respecto a las variaciones del perfil lipídico en las niñas, únicamente se han observado diferencias significativas entre los niveles plasmáticos de CT y cLDL a los 12 y

**Tabla 1** Datos antropométricos, perfil lipídico y niveles hormonales (media  $\pm$  DE) según edad en niños

	Niños				ANOVA
	12 años (n=30)	13 años (n=31)	14 años (n=94)	15 años (n=40)	
Peso (kg)	49,9 $\pm$ 10,8 <sup>a</sup>	55,4 $\pm$ 11,7 <sup>ab</sup>	59,1 $\pm$ 12,8 <sup>b</sup>	65,7 $\pm$ 12,3 <sup>c</sup>	<0,0001
Talla (m)	1,54 $\pm$ 0,08 <sup>a</sup>	1,61 $\pm$ 0,08 <sup>b</sup>	1,65 $\pm$ 0,08 <sup>b</sup>	1,71 $\pm$ 0,09 <sup>c</sup>	<0,0001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20,7 $\pm$ 3,3	21,3 $\pm$ 3,6	21,6 $\pm$ 3,5	22,4 $\pm$ 3,8	NS
CT (mg/dl)	176,7 $\pm$ 26,3 <sup>a</sup>	157,6 $\pm$ 21,7 <sup>b</sup>	154,2 $\pm$ 21,1 <sup>b</sup>	153,4 $\pm$ 22,8 <sup>b</sup>	<0,0001
C-LDL (mg/dl)	111,4 $\pm$ 25,2 <sup>a</sup>	92,2 $\pm$ 18,8 <sup>b</sup>	89,8 $\pm$ 20,8 <sup>b</sup>	95,0 $\pm$ 21,5 <sup>b</sup>	<0,0001
ApoB (mg/dl)	69,2 $\pm$ 14,9	65,2 $\pm$ 10,9	63,8 $\pm$ 13,8	68,5 $\pm$ 15,2	NS
TG (mg/dl)	80,3 $\pm$ 32,2	89,3 $\pm$ 42,2	83,2 $\pm$ 36,0	91,3 $\pm$ 30,4	NS
C-HDL (mg/dl)	49,3 $\pm$ 10,2 <sup>a</sup>	47,6 $\pm$ 11,6 <sup>a</sup>	47,8 $\pm$ 11,2 <sup>a</sup>	40,1 $\pm$ 9,5 <sup>b</sup>	<0,0001
Apo A-I (mg/dl)	150,7 $\pm$ 17,6 <sup>a</sup>	141,8 $\pm$ 17,0 <sup>ab</sup>	138,0 $\pm$ 15,3 <sup>b</sup>	129,2 $\pm$ 15,9 <sup>c</sup>	<0,0001
Testosterona (ng/ml)	1,67 $\pm$ 1,30 <sup>a</sup>	3,23 $\pm$ 2,43 <sup>b</sup>	4,94 $\pm$ 3,18 <sup>c</sup>	7,00 $\pm$ 2,80 <sup>d</sup>	<0,0001
Estradiol (pg/ml)	28,4 $\pm$ 6,2 <sup>ac</sup>	27,3 $\pm$ 7,2 <sup>ab</sup>	33,3 $\pm$ 12,7 <sup>cd</sup>	33,6 $\pm$ 10,8 <sup>d</sup>	0,011
SHBG (nmol/l)	91,5 $\pm$ 58,3 <sup>a</sup>	64,9 $\pm$ 25,1 <sup>ab</sup>	56,9 $\pm$ 25,8 <sup>b</sup>	44,0 $\pm$ 20,2 <sup>c</sup>	<0,0001

<sup>abc</sup>Letras distintas representan diferencias significativas entre grupos en Post Hoc análisis.**Tabla 2** Datos antropométricos, perfil lipídico y niveles hormonales (media  $\pm$  DE) según edad en niñas

	Niñas				ANOVA
	12 años (n=30)	13 años (n=31)	14 años (n=94)	15 años (n=40)	
Peso (kg)	55,0 $\pm$ 12,1	52,5 $\pm$ 7,8	54,2 $\pm$ 8,9	56,1 $\pm$ 7,5	NS
Talla (m)	1,55 $\pm$ 0,06 <sup>a</sup>	1,59 $\pm$ 0,06 <sup>b</sup>	1,60 $\pm$ 0,05 <sup>bc</sup>	1,60 $\pm$ 0,05 <sup>b</sup>	<0,01
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,9 $\pm$ 4,4	20,7 $\pm$ 3,0	21,0 $\pm$ 2,9	22,0 $\pm$ 2,9	NS
CT (mg/dl)	177,2 $\pm$ 26,5 <sup>a</sup>	169,5 $\pm$ 31,6 <sup>ab</sup>	166,7 $\pm$ 25,1 <sup>ab</sup>	159,3 $\pm$ 23,2 <sup>b</sup>	0,056
c-LDL (mg/dl)	112,3 $\pm$ 22,8 <sup>a</sup>	100,2 $\pm$ 27,7 <sup>ab</sup>	99,6 $\pm$ 23,3 <sup>ab</sup>	97,3 $\pm$ 18,4 <sup>b</sup>	0,053
ApoB (mg/dl)	72,3 $\pm$ 10,4	71,1 $\pm$ 18,0	68,8 $\pm$ 15,4	66,4 $\pm$ 12,5	NS
TG (mg/dl)	83,3 $\pm$ 25,5	90,0 $\pm$ 34,7	80,9 $\pm$ 26,5	77,4 $\pm$ 16,4	NS
c-HDL (mg/dl)	48,2 $\pm$ 11,2	51,4 $\pm$ 13,9	50,9 $\pm$ 11,2	46,5 $\pm$ 12,8	NS
Apo A-I (mg/dl)	143,1 $\pm$ 16,3	140,1 $\pm$ 18,8	142,8 $\pm$ 16,9	139,3 $\pm$ 16,9	NS
Testosterona (ng/ml)	0,86 $\pm$ 0,35	0,85 $\pm$ 0,33	0,85 $\pm$ 0,34	0,95 $\pm$ 0,35	NS
Estradiol (pg/ml)	46,1 $\pm$ 19,0 <sup>a</sup>	82,8 $\pm$ 67,9 <sup>b</sup>	72,2 $\pm$ 46,6 <sup>b</sup>	77,7 $\pm$ 53,8 <sup>b</sup>	0,028
SHBG (nmol/l)	60,7 $\pm$ 39,9	73,7 $\pm$ 29,8	74,2 $\pm$ 28,5	67,6 $\pm$ 24,9	NS

<sup>abc</sup>Letras distintas representan diferencias significativas entre grupos en Post Hoc análisis.

dichos niveles a los 15 años (tabla 2). En niños, los niveles medios de testosterona fueron de  $4,56 \pm 3,26$  ng/ml y en niñas los niveles de estradiol de  $71,2 \pm 50,5$  pg/ml. Los niveles de SHBG fueron significativamente más bajos en niños ( $61,6 \pm 37,3$  nmol/l) que en niñas ( $70,8 \pm 30,0$  nmol/l). En niños, los niveles de testosterona aumentaron gradual y significativamente al aumentar la edad del grupo considerado, de modo que existen diferencias significativas entre todos los grupos de edad. Por el contrario, los niveles de SHBG disminuyeron de forma gradual y significativa entre los grupos de 12–15 años (tabla 1). En niñas, los niveles de estradiol son más altos a los 13 años que a los 12, pero no se modifican significativamente entre los 13, 14 y 15. Los niveles de SHBG no mostraron diferencias significativas entre grupos (tabla 2).

En las tablas 3 y 4 se muestran los coeficientes de correlación de Spearman para las correlaciones entre los niveles de hormonas y las variables antropométricas y lipídicas en niños y niñas respectivamente. Se observó una importante correlación positiva de la testosterona con el peso, la talla y el IMC en niños (tabla 3) y con el peso y el IMC en niñas (tabla 4). La SHBG presentó importantes correlaciones negativas con el peso, la talla y el IMC en niños (tabla 3) y con el peso y el IMC en niñas (tabla 4).

El peso y el IMC correlacionan de forma negativa con los niveles de cHDL y apo A-I en ambos sexos y positivamente con los niveles de TG en niños (datos no mostrados).

En niños, después de ajustar por IMC, los niveles de testosterona [que correlacionaban de forma significativa y negativa con el CT, el cHDL y la apo A-I, y positiva con los TG

**Tabla 3** Análisis de correlación de Spearman entre los niveles de hormonas y las variables antropométricas y el perfil lipídico en niños

	Niños		
	Testosterona	Estradiol	SHBG
Peso	0,462*	0,171**	-0,675*
Talla	0,649*	0,251*	-0,575*
IMC	0,193**	0,048	-0,530*
CT	-0,191**	-0,004	0,157**
c-LDL	-0,134	-0,037	0,096
Apo B	0,050	-0,007	-0,048
TG	0,221*	0,050	-0,237*
c-HDL	-0,207*	0,027	0,313*
Apo A-I	-0,383*	-0,052	0,342*

\*p<0,01,  
\*\*p<0,05.

**Tabla 4** Análisis de correlación de Spearman entre los niveles de hormonas y las variables antropométricas y el perfil lipídico en niñas

	Niñas		
	Testosterona	Estradiol	SHBG
Peso	0,211*	0,171**	-0,675*
Talla	0,068	0,116	0,021
IMC	0,182**	-0,037	-0,449*
CT	-0,068	-0,075	-0,045
c-LDL	-0,107	-0,131	-0,019
Apo B	0,013	-0,075	-0,006
TG	0,112	-0,075	-0,319*
c-HDL	-0,005	0,102	0,161**
Apo A-I	-0,059	0,082	0,093

\*p<0,01,  
\*\*p<0,05.

en análisis de correlación bivariada (tabla 3)] continuaron correlacionando significativamente con la apo A-I y con los TG (tabla 5). En análisis bivariado, la SHBG se asoció positivamente con el CT, el cHDL y la apo A-I y negativamente con los TG en niños (tabla 3). En niñas, correlacionó positivamente con el cHDL y negativamente con los TG (tabla 4). Después de ajustar por IMC, la SHBG continuó correlacionando positivamente con los niveles de apo A-I en niños y negativamente con los niveles de TG en niñas (tabla 5).

Los resultados de los análisis de regresión múltiple (Stepwise), que incluyeron como variables predictoras estradiol, testosterona y SHBG, mostraron que la SHBG era la única variable significativa a la hora de explicar

**Tabla 5** Análisis de correlación parcial entre los niveles de hormonas y el perfil lipídico ajustando por IMC

	Niños		
	Testosterona	Estradiol	SHBG
CT	-0,024	-0,008	0,047
C-LDL	-0,008	-0,078	0,121
Apo B	0,114	-0,034	0,049
TG	0,176*	-0,079	-0,050
c-HDL	-0,151	0,129	0,104
Apo A-I	-0,287**	0,048	0,169*
CT	-0,020	-0,065	0,082
c-LDL	-0,051	-0,122	0,089
Apo B	0,095	-0,046	0,039
TG	0,091	0,015	-0,254**
C-HDL	0,013	0,076	0,096
Apo A-I	-0,012	0,070	0,058

\*p<0,05,  
\*\*p<0,001.

variaciones en los niveles de cHDL, contribuyendo a explicar el 10% de la variación del cHDL en niños y el 3,2% en niñas, después de ajustar por IMC. En niños, la testosterona y la SHBG explicaban el 16,2% de la variación de los niveles plasmáticos de apo A-I. Así mismo, la SHBG contribuía a explicar el 5,4% y el 4,6% de la variabilidad en los niveles de TG en niños y niñas respectivamente.

## Discusión

El desarrollo puberal, en el que los esteroides sexuales juegan un papel fundamental, supone un evidente cambio en todas las esferas (antropométrica, hormonal, y lipídica)<sup>10</sup>, configurando, además de otras cosas, los diferentes factores de riesgo cardiovascular en ambos sexos.

En nuestro estudio en niños puberales entre 12–15 años de edad, hemos observado unos niveles de testosterona y unos valores de peso y talla progresivamente más altos al incrementarse la edad considerada en varones. En niñas, sin embargo, los niveles de estradiol y la altura son diferentes entre los 12–13 años, pero son similares en el resto de los grupos de edad. Al analizar la relación entre las variables antropométricas y los niveles de hormonas sexuales, hemos observado una importante correlación entre los niveles de testosterona y el peso y la talla en niños, pero una correlación más débil entre el estradiol y las variables antropométricas en niñas. En este sentido, es importante reflexionar sobre el momento del desarrollo en que se encuentran estos niños. Se ha descrito un patrón de crecimiento distinto en niños y niñas, de modo que el pico de crecimiento tiene lugar en niñas antes que en niños<sup>23</sup>, ocurriendo a los 11,5 años en niñas españolas (justo antes del periodo estudiado) y a los 13,5 en niños (dentro del periodo estudiado). Los varones de nuestro estudio están en pleno cambio ponderal y hormonal; en el periodo estudiado ganan 15 kg de peso y el aumento de la testosterona es muy



evidente. En el caso de las niñas, el hecho de que el peso prácticamente no se modifique puede ser debido a que a los 12 años ya ha tenido el pico de crecimiento, los niveles de estradiol permanecen estables entre los 13–15 años y, por tanto, las modificaciones asociadas al estradiol son menos evidentes.

Durante la pubertad también se producen importantes cambios en los niveles de lípidos<sup>24,25</sup>. Nosotros hemos observado niveles progresivamente más bajos de cHDL y apo A-I al aumentar la edad considerada en varones, pero no en niñas, tal y como se ha descrito previamente en población española<sup>26</sup> y en otras poblaciones<sup>27–29</sup>. Claramente estamos asistiendo a la instauración de un factor de riesgo cardiovascular tan decisivo como es una concentración disminuida de cHDL, que va a ser característica a partir de este momento del varón, y que contribuirá a que sufra cardiopatía isquémica una década antes que la mujer.

El importante descenso de los niveles de cHDL en niños ha sido asociado con el incremento de los niveles de testosterona durante la pubertad<sup>18,19,30</sup>. En nuestro estudio el incremento de los niveles medios de testosterona en niños, efectivamente, va paralelo a niveles de cHDL y apo A-I progresivamente más bajos a partir de los 12 años, y los niveles de testosterona correlacionan de forma significativa e inversa con dichos niveles, observándose una correlación de la testosterona más fuerte con los niveles de apo A-I que con los de cHDL. De acuerdo a estudios previos<sup>30</sup>, la relación entre testosterona y niveles de cHDL en los niños puede estar relacionada con el efecto de la testosterona sobre la apo A-I más que con la cantidad de colesterol asociada con estas proteínas.

La progresiva disminución de cHDL y apo A-I observada en los niños pero no en las niñas, también fue acompañada de una disminución paralela en los niveles de SHBG en los niños, y de la ausencia de cambios en las niñas. Pero, como hemos comentado, estos niños estaban en un momento de importantes cambios a nivel global, afectando al crecimiento y a los niveles hormonales, y un aumento considerable de su peso corporal, acompaña a los cambios progresivos de las concentraciones de testosterona (aumento) y SHBG (disminución) con la edad<sup>31</sup>. En nuestra población, los niveles de SHBG correlacionan inversamente con el peso y el IMC tanto en niños como en niñas. Sin embargo, después de ajustar por el IMC, la correlación de la SHBG con la apo A-I en niños y con los TG en niñas sigue siendo importante y la SHBG aparece como la única variable explicativa de las variaciones de los niveles de cHDL en ambos sexos.

No hemos encontrado estudios que hayan analizado la relación de los niveles de SHBG con el cambio en los niveles de cHDL que se produce durante este periodo puberal. En adultos, la mayoría de los estudios transversales han observado que la SHBG es un importante factor determinante de los niveles de cHDL y TG, y que las asociaciones entre estas variables y SHBG son mucho más fuertes que sus asociaciones con las propias hormonas sexuales<sup>9</sup>. La SHBG se ha asociado positivamente con el cHDL y negativamente con los TG tanto en hombres<sup>8,9,32–34</sup> como en mujeres<sup>33,35,36</sup>, aunque un estudio reciente realizado en población japonesa ha descrito esta asociación en mujeres pero no en hombres<sup>37</sup>, lo que sugiere que la asociación puede depender de la población estudiada. Otros estudios transversales mostraron que a pesar de que la SHBG correlaciona positivamente con los niveles de cHDL, el ajuste por peso debilita esta asociación<sup>38</sup>.

En resumen, en nuestra población puberal, observamos importantes modificaciones de las variables antropométricas, los niveles de lípidos y los niveles hormonales en varones, en los que está teniendo lugar un crecimiento activo. Hemos observado que en estos niños, además de existir una correlación negativa entre los niveles de c-HDL y Apo A-I y los niveles de testosterona, existe una importante correlación positiva entre dichos niveles y los niveles de SHBG, de modo que la correlación entre Apo A-I y SHBG persiste incluso después de ajustar por IMC, sugiriendo que la SHBG puede jugar un papel importante en el descenso de los niveles de cHDL que tiene lugar durante la pubertad en niños.

## Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por la beca concedida por la FEA/SEA para la Investigación Clínico-Epidemiológica en el año 2005, en el XVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, celebrado en La Coruña.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo I. Investigadores del Estudio Cuatro Provincias

Mercedes Benavente, José L del Barrio, Rafael Rubio, Enrique Viturro, Stefanie Schoppen, Pía Riestra, Alicia García-Anguita (Laboratorio de Lípidos, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid).

Miguel A Lasunción, Henar Ortega (Servicio de Bioquímica-Investigación, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá).

José M. Martín Moreno, Lydia Gorgojo (Universidad de Valencia).

Miguel A. Royo (Instituto de Salud Carlos III, Madrid).

Angel Gil (Universidad Rey Juan Carlos, Madrid).

Fernando Rodríguez Artalejo (Universidad Autónoma de Madrid).

Ovidio Fernández (Hospital Cristal Piñol, Orense).

Alipio Mangas y Alfonso Macías (Universidad de Cádiz).

Jacinto Fernández Pardo (Hospital General Universitario, Murcia), Alberto Torres (Universidad de Murcia).

## Bibliografía

1. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103:2705–10.
2. Berenson GS, Srinivasan SR, Hunter SMACD, Nicklas TA, Freedman DS, Shear CL, et al. Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: The Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci*. 1989;298:141–51.
3. Whincup PH, Cook DG, Adshad F, Taylor S, Papacosta O, Walker M, et al. Cardiovascular risk factors in British children from towns with widely differing adult cardiovascular mortality. *BMJ*. 1996;313:79–84.

4. Barker DJ. The fetal origins of coronary heart disease. *Acta Paediatr.* 1997;422(Supl):78–82.
5. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: A prospective follow-up study of 14,786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation.* 1999;99:1165–72.
6. Semmens J, Rouse I, Beilin LJ, Masarei JR. Relationship of plasma HDL cholesterol to testosterone, estradiol and sex hormone binding globulin levels in men and women. *Metabolism.* 1983;32:428–32.
7. Gorbach SL, Schaefer EJ, Woods M, Longcope C, Dwyer JT, Goldin BR, et al. Plasma lipoprotein cholesterol and endogenous sex hormones in healthy young women. *Metabolism.* 1989;38:1077–81.
8. Gyllenberg J, Rasmussen SL, Borch-Johnsen K, Heitmann BL, Skakkebaek NE, Juul A. Cardiovascular risk factors in men: The role of gonadal steroids and sex hormone-binding globulin. *Metabolism.* 2001;50:882–8.
9. Bataille V, Perret B, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Ducimétière P, et al. Sex hormone-binding globulin is a major determinant of the lipid profile: the PRIME study. *Atherosclerosis.* 2005;179:369–73.
10. Perry RJ, Farquharson C, Ahmed SF. The role of sex steroids in controlling pubertal growth. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:4–15.
11. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Böckmann A, Benz R, Mayer H, et al. Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3469–75.
12. De Simone M, Verrotti A, Iughetti L, Palumbo M, Farello G, Di Cesare E, 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.
13. Reinehr T, de Sousa G, Roth CL, Andler W. Androgens before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5588–95.
14. de Ridder CM, Thijssen JH, Bruning PF, Van den Brande JL, Zonderland ML, Erich WBM. Body fat mass, body fat distribution, and pubertal development: a longitudinal study of physical and hormonal sexual maturation of girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:442–6.
15. van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasig RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Insulin, androgen, and gonadotropin concentrations, body mass index, and waist to hip ratio in the first years after menarche in girls with regular menstrual cycles, irregular menstrual cycles, or oligomenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1394–400.
16. Bond LJ, Vella ET, Kiparissis Y, Wynne-Edwards KE. Anthropometry and body composition do not predict bioavailable androgen or progesterone concentration in adolescent girls. *Am J Hum Biol.* 2006;18:639–53.
17. Morrison JA, de Groot I, Edwards BK, Kelly K, Mellies MJ, Khoury P, et al. Lipids and lipoproteins in 927 school children, ages 6–17 years. *Pediatrics.* 1978;62:990–5.
18. Kirkland RT, Keenan BS, Probstfield JL, Patsch W, Lin TL, Clayton GW, et al. Decrease in plasma High-Density Lipoprotein cholesterol levels at puberty in boys with delayed adolescence. Correlation with plasma testosterone levels. *JAMA.* 1987;257:502–7.
19. Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Sprecher DL. Sex hormones and the changes in adolescent male lipids: longitudinal studies in a biracial cohort. *J Pediatr.* 2003;142:637–42.
20. Anderson DC. Sex hormone-binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1974;3:69–96.
21. Rosner W. Plasma steroid-binding proteins. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991;20:697–720.
22. Sorensen K, Andersson AM, Skakkebaek NE, Juul A. Serum sex hormone-binding globulin levels in healthy children and girls with precocious puberty before and during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3189–96.
23. Tanner JM, Davies PSW. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr.* 1985;107:317–29.
24. Srinivasan SR, Frerichs RR, Webber LS, Berenson GS. Serum lipoprotein profile in children from a biracial community. The Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 1976;54:309–18.
25. Savage PJ, Hamman RF, Bartha G, Dippe SE, Miller M, Bennett PH. Serum cholesterol levels in American (Pima) Indian children and adolescents. *Pediatrics.* 1976;58:274–82.
26. López D, Gil A, Porres A, Blázquez E, Montoya T, Vivanco F, et al. (Lipoprotein profile in children and adolescents of the Autonomous Community of Madrid). *Med Clin (Barc).* 1996;107:366–70.
27. Berenson GS, Srinivasan SR, Cresanta JL, Foster TA, Webber LS. Dynamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and sexual maturation. *Am J Epidemiol.* 1981;113:157–70.
28. Mjos OD, Thelle DS, Forde OH, Vik-Mo H. Family study of high density lipoprotein cholesterol and the relation to age and sex. *Acta Med Scand.* 1977;201:323–9.
29. Morrison JA, Laskarzewski PM, Rauh JL, Brookman R, Mellies M, Frazer M, et al. The Princeton Maturation Study. Lipids, lipoproteins, and sexual maturation during adolescence. *Metabolism.* 1979;28:641–9.
30. Morrison JA, Sprecher DL, Biro FM, Apperson-Hasen C, Dipaola LM. Serum testosterone associates with lower high density lipoprotein cholesterol in black and white males, 10 to 15 years of age, through lowered apolipoprotein A-I and A-II concentrations. *Metabolism.* 2002;51:432–7.
31. Garcés C, de Oya I, López-Simón L, Cano B, Schoppen S, Gil A, et al. Hormone levels in 12- to 15-year-old boys and girls in Spain and their relationship with anthropometric variables. *Clin Biochem.* 2008;41:621–4.
32. Tchernof A, Labrie F, Bélanger A, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, et al. Relationships between endogenous steroid hormone, sex hormone-binding globulin and lipoprotein levels in men: contribution of visceral obesity, insulin levels and other metabolic variables. *Atherosclerosis.* 1997;133:235–44.
33. Hajamor S, Després JP, Couillard C, Lemieux S, Tremblay A, Prud'homme D, et al. Relationships between sex hormone-binding globulin levels and features of the metabolic syndrome. *Metabolism.* 2003;52:724–30.
34. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomai-nen TP, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinology.* 2003;149:601–8.
35. Soler JT, Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ. Association of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin, and estrone with lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 1989;79:21–7.
36. Kumagai S, Kai Y, Sasaki H. Relationship between insulin resistance, sex hormones and sex hormone-binding globulin in the serum lipid and lipoprotein profiles of Japanese postmenopausal women. *J Atheroscler Thromb.* 2001;8:14–20.
37. Yasui T, Uemura H, Irahara M, Arai M, Kojimahara N, Okabe R, et al. Associations of endogenous sex hormones and sex hormone-binding globulin with lipid profiles in aged Japanese men and women. *Clin Chim Acta.* 2008;398:43–7.
38. 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.