



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



TÍTULO

**RIESGO CARDIOVASCULAR Y MARCADORES TEMPRANOS DE DAÑO
ENDOTELIAL EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES CON SINDROME DE
TURNER**

Tesis que presenta:

Gustavo Francisco Bobadilla Olaje

Para obtener el diploma en la especialidad en Endocrinología Pediátrica

Asesores:

Dra. Eulalia Piedad Garrido Magaña

Médico Adscrito al Servicio Endocrinología Pediátrica

Hospital de Pediatría Centro Médico Siglo XXI

Dr. Charles Cesar Lazo Cárdenas

Médico Adscrito al servicio de Cardiología Pediátrica

Hospital de Pediatría Centro Médico Siglo XXI



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Elisa Nishimura Meguro
Presidente

Dra. Julia Rocío Herrera Márquez
Secretaria

Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández
Vocal

Dra. Lidia Rodríguez Hernández
Vocal

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Antecedentes	4
3. Justificación	13
4. Planteamiento del Problema	13
5. Hipótesis	14
6. Objetivos	15
7. Material y Métodos	16
8. Variables de Estudio	19
9. Recolección de la Información	22
10. Análisis Estadístico	23
11. Resultados	24
12. Discusión	33
13. Conclusiones	40
14. Aspectos Éticos	41
15. Referencias	43

RESUMEN:

INTRODUCCION: El Síndrome de Turner (ST) se caracteriza por la ausencia o anomalía estructural de uno de los cromosomas X, la incidencia es de 1:2500 niñas recién nacidas, se asocia con anomalías cardíacas (23-40%), intolerancia a la glucosa (10-34%), alteraciones autoinmunes y metabólicas con incremento del riesgo cardiovascular, incremento de masa de ventrículo izquierdo y daño endotelial que incrementa con el tratamiento hormonal sustitutivo y alteraciones cardíacas ya mencionadas.

OBJETIVO GENERAL: Determinar la frecuencia de factores de riesgo cardiometabólicos y alteración endotelial temprana en escolares y adolescentes con ST y su asociación con la masa del ventrículo izquierdo.

OBJETIVOS ESPECIFICOS: Conocer la frecuencia de factores de riesgo cardiometabólicos en las paciente con ST. Conocer la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en las pacientes con ST de acuerdo con el tratamiento hormonal administrado. Determinar la asociación de niveles séricos de leptina, adiponectina y proteína C reactiva con la masa del ventrículo izquierdo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyó a pacientes mayores de 6 años con estudio citogenético de ST que acudieron a la consulta externa de Endocrinología en el Hospital de Pediatría del CMN siglo XXI, eutiroides con o sin tratamiento sustitutivo; con o sin uso de somatropina, estrógenos y/o progestágenos, sin cardiopatía con repercusión hemodinámica al momento del estudio, se excluyeron pacientes con diagnóstico de Insuficiencia renal o hepática, diabetes o tumores durante su seguimiento.

TIPO DE ESTUDIO Y MUESTREO: Transversal analítico, muestreo no probabilístico consecutivo a conveniencia de los pacientes que acudan a la consulta de Endocrinología Pediátrica, cumplan con los criterios de inclusión y sus padres consientan y los pacientes asientan su participación, posterior a la aprobación del protocolo.

ANALISIS ESTADÍSTICO: De acuerdo a distribución se utilizó para las variables cuantitativas medianas, min y max; para variables cualitativas frecuencias y porcentajes. Analítico: para la asociación entre masa de ventrículo izquierdo y marcadores tempranos de daño endotelial, Regresión Lineal.

ANTECEDENTES

El Síndrome de Turner (ST) es una de las anomalías cromosómicas más comunes en Pediatría,¹ se estima que afecta a aproximadamente al 3% de todos los fetos femeninos. Sin embargo, solo el 1% de estos embriones llegan al término de la gestación. El Síndrome de Turner es responsable del 7-10% de todos los abortos espontáneos.²

Epidemiología: Afecta aproximadamente 1 de cada 2,500 nacimientos vivos femeninos, correspondiente a aproximadamente 1,5 millones de mujeres en todo el mundo². La enfermedad cardiovascular es la causa de muerte más común en adultos con este síndrome.³ En los últimos 10 años la UMAE CMN Pediatría Siglo XXI ha otorgado alrededor de 300 consultas para atender a pacientes con ST, registrando una frecuencia anual de 11 a 33 casos por año, con una mediana de 16.5 pacientes. El número máximo de consultas por paciente es de 6 al año y las necesidades de hospitalización suelen ser bajas, y son debidas principalmente a motivos quirúrgicos.

Genética: Desde el punto de vista citogenético las alteraciones presentes en el cariotipo de leucocitos de sangre periférica son variables. En el 50 a 60% de los casos se demuestra una monosomía o ausencia completa de un cromosoma X (45,X); mayormente el cromosoma X perdido es de origen paterno. En un 20% de los casos se encuentran alteraciones estructurales del cromosoma X (monosomía parcial) como deleciones mayores, microdeleciones, isocromosomas o cromosoma en anillo; mientras que el 20% restante son pacientes con presencia de dos o más líneas celulares derivadas del mismo cigoto (mosaicismo) y en al menos una de ellas existen alteraciones numéricas o estructurales del cromosoma X.⁴

Manifestaciones clínicas: Los hallazgos fenotípicos descritos son diferentes, debido a las variantes cromosómicas presentes en las pacientes y a la edad del diagnóstico. Las alteraciones clínicas observadas en más del 50 % de las niñas y mujeres con ST incluyen: talla baja, disgenesia gonadal, linfedema de manos y pies, uñas hiperconvexas, implantación baja de pabellones auriculares, otitis media recurrente (más frecuente en Mosaicismo), micrognatia, línea capilar

posterior baja, tórax ancho (en escudo) con pezones invertidos o hipoplásicos, cubitus valgus, acortamiento del cuarto metacarpiano, exostosis tibial y tendencia a obesidad^{2,4,5}. El linfaedema es la clave diagnóstica en el 97% de las niñas en la etapa neonatal y de lactante, la talla baja es la clave del diagnóstico previo a la adolescencia, y la falla gonadal con talla baja son la clave para la sospecha diagnóstico en la adolescencia.^{4,5}

Las malformaciones que afectan la estructura renal, urinaria o sus vasos, se presentan en un tercio de las niñas con Sx de Turner⁵, siendo 9 veces más frecuentes estas alteraciones en las pacientes con ST que en la población general². El cariotipo 45 X se asocia más a estas malformaciones que incluyen riñón en herradura y doble sistema colector, así como alteraciones vasculares renales.^{2,5}

A nivel ocular se encuentran problemas en un 63% de las pacientes con ST. En el aspecto encontramos epicanto, hipertelorismo y ptosis. Hipermetropía y estrabismo se presentan en 25 a 35% de las pacientes con ST, este último puede progresar a ambliopía de no ser tratado.^{1,2,6}

La talla baja es un hallazgo invariable en las mujeres con ST. Los genes responsables del crecimiento se encuentran en la región pseudo autosomal del brazo corto del cromosoma X (Xp11.2-p22.1) en el gen SHOX cuya alteración se considera responsable de la talla baja así como de las anomalías esqueléticas asociadas al ST.^{1,5,7}

En un 90% de las pacientes con ST existe insuficiencia ovárica⁶; esta se produce dentro de los primeros meses o años de vida debido a la haploinsuficiencia de un cromosoma X². Sólo 20% de las pacientes con ST presentan menarca espontánea, 85% cursan con amenorrea primaria y 98% con infertilidad⁸. Se debe de dar manejo con estrógenos a las pacientes al iniciar la pubertad y hasta la edad de 50 años para disminuir el riesgo de osteoporosis y reducir el riesgo cardiovascular.^{2,8}

El aumento de la mortalidad en ST se debe principalmente a complicaciones cardiovasculares, siendo las malformaciones cardíacas congénitas comunes en las mujeres con ST, ya sea en su estructura o función, con una prevalencia

estimada entre 17 a 45%.^{5,9,10} Múltiples estudios indican que las anomalías cardíacas tienen relación con el cariotipo de las pacientes siendo estas más frecuentes en mujeres con monosomía 45 X y menos comunes en las que presentan cariotipo con aberraciones estructurales^{9,11}.

El lado cardíaco más afectado es el izquierdo; la válvula aórtica bicúspide y la coartación de la aorta son las malformaciones cardíacas más comunes, presentándose en 50% y 30% de las anomalías respectivamente. Otras anomalías cardíacas asociadas a ST son: drenaje venoso parcial anómalo (3.8-13%) y estenosis de la válvula mitral (3.8%), así como disección aórtica (3-8%) e infarto agudo del miocardio secundario.^{6,9,11} En la etapa neonatal el ventrículo izquierdo hipoplásico suele ser una cardiopatía común que lleva desenlace fatal en las pacientes.¹²

Se ha visto que las pacientes con ST tienen mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes; se piensa que esto se debe a la haploinsuficiencia de los genes del cromosoma X que determina una falta de exposición de proteínas propias hacia el timo lo que lleva a activación de linfocitos T en la vida extrauterina.¹³ Los principales problemas autoinmunes encontrados en las pacientes con ST son tiroiditis de Hashimoto (hasta 50% de las pacientes), enfermedad celíaca, colitis ulcerativa crónica y enfermedad de Crohn, psoriasis, trombocitopenia inmune primaria, vitíligo y artritis idiopática juvenil.^{8,13}

Grossi reporta que la principal enfermedad autoinmune asociada a ST es la tiroidea, siendo el hipotiroidismo la presentación más común 39.4%.¹³ En las pacientes con ST se pueden encontrar anticuerpos anti tiroideos (anti peroxidasa y anti tiroglobulina) hasta en un 87.5%, de estos solo entre 4.3 y 40% presentaran datos clínicos o bioquímicos de alteración tiroidea.^{8,13}

Se ha encontrado que los problemas autoinmunes de tiroides son más comunes en pacientes con cariotipo isocromosoma [46,Xi(Xq)] comparado con otros cariotipos (83% vs 14-45%). También se ha visto que el uso de hormona de crecimiento en estas pacientes incrementa la aparición de auto anticuerpos tiroideos pero no la presencia de la enfermedad.²

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO

Dislipidemia: En las pacientes con ST la mayoría de los estudios demuestran anomalías en el perfil de lípidos, con incremento de LDL, disminución de HDL y elevación de los triglicéridos.^{8,14}

Ross y cols. demostraron en su estudio de 137 niñas con ST que existe incremento de colesterol LDL y triglicéridos sin encontrarse asociación con el cariotipo y el índice de masa corporal en pacientes con ST.¹⁵ En el estudio Bondy y cols, realizado en 28 mujeres con ST. documentaron que el 50% cursaban con hipercolesterolemia, sin relación de la dislipidemia con el cariotipo². La hipertrigliceridemia se presenta frecuentemente y se ha asociado directamente con obesidad e hiperinsulinemia.¹⁶

Se ha demostrado que la hormona de crecimiento humana recombinante influye en los procesos metabólicos de lípidos al disminuir los niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad, aumentando las lipoproteínas de alta densidad en adolescentes con ST, es poco probable que este efecto se mantenga una vez se interrumpe el tratamiento.¹⁷

Intolerancia a la glucosa: Las mujeres con ST tienen un riesgo de 50% de desarrollar intolerancia a la glucosa y cuatro veces más de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en comparación con la población general⁸. Se ha descrito que la intolerancia a la glucosa resulta de una combinación de deficiencia a la insulina, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina encontrándose esta en 25 a 78% durante una curva de tolerancia oral a la glucosa^{14,18}; ambos son independientes de la composición corporal, pero si la obesidad está presente esto agrava más la resistencia a la insulina¹⁹.

Hipertensión: Las pacientes con ST presentan presión arterial más elevada con respecto a controles pareados por edad.^{18,20} La mayoría de las veces esta suele ser esencial sin embargo se deben de descartar alteraciones renales y cardiovasculares.⁵

Las malformaciones cardíacas, la aterosclerosis y la alteración en el metabolismo de los lípidos se consideran factores de riesgo para hipertensión en la población

general; las niñas con ST tienen mayor riesgo de estas alteraciones, aunado al hipo estrogenismo que favorece la formación de placas de ateroma.¹⁴ La hipertensión afecta casi al 50% de pacientes adultas y 30% de los pacientes pediátricos.⁴ El diagnóstico de la hipertensión suele ser complicado pues está alterado el ciclo de la presión arterial en las pacientes con ST presentando hipertensión nocturna que no suele ser registrada, incrementando su riesgo cardiovascular.²

Obesidad: Las pacientes con ST suelen presentar obesidad central y estilo de vida sedentario.⁸ El índice de cintura/cadera se no se relaciona con riesgo cardiovascular en las pacientes con ST, esto debido al desarrollo menos pronunciado de la cadera en las pacientes con ST. La circunferencia de cadera y el IMC si son marcadores de obesidad y riesgo cardiovascular en pacientes con ST.²¹ La obesidad contribuye a las anormalidades en la homeostasis de la glucosa, hipertensión arterial, así como elevación de las concentraciones de PCR e IL-6 que incrementan el riesgo cardiovascular en ST.^{1,21,22}

Daño Endotelial Temprano: El endotelio forma una mono capa celular que recubre la superficie interior de los vasos sanguíneos. El endotelio es un órgano endocrino, paracrino y autocrino cuya alteración representa el evento crítico inicial de la aterosclerosis y aterotrombosis.²³

Las niñas con ST como se ha mencionado anteriormente tiene mayor frecuencia de presentar, dislipidemia, estrés oxidativo, hipertensión, diabetes mellitus, alterándose las condiciones de las células endoteliales por lo que variará su fenotipo hacia un estado pro inflamatorio, lo cual implica una menor disponibilidad local de óxido nítrico (NO), mayor síntesis de moléculas de adhesión que atraen a leucocitos y plaquetas, incrementando la permeabilidad y síntesis de citocinas, que favorecen la proliferación y migración de células musculares lisas y fibroblastos que incrementan el riesgo cardiovascular.^{3,24, 25}

En los últimos años el estudio de las citocinas pro inflamatorias han demostrado ser útiles como marcadores de daño endotelial temprano. Existe una relación inversa entre los niveles séricos de adiponectina con triglicéridos, PCR, colesterol LDL e IMC. Así como relación directa con las concentraciones de HDL. Igualmente

se ha descrito elevación de PCR e IL-6 asociado a bajas concentraciones de leptina, considerándose estos parámetros como indicadores de la grasa visceral, relacionándose con el daño endotelial secundario en estas pacientes ^{22,25}. Por otro lado la adiponectina también tiene relación inversa con otros factores de riesgo como la presión arterial sistémica. ²⁶

La adiponectina es una adipocitocina secretada por los adipocitos la cual regula el metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos²⁶. Tiene actividad que favorece la sensibilidad a insulina, acción antiinflamatoria y antiaterogénica²⁷.

La adiponectina es una proteína, de 30 kDa, compuesta por 244 aminoácidos y codificada en el brazo largo del cromosoma 3 (locus 3q27). Está formada por cuatro regiones o dominios. La unidad estructural básica es un trímero fuertemente asociado, formado por la unión de tres monómeros mediante el dominio globular. Su secreción exhibe una pulsatilidad ultradiana y un ritmo circadiano con disminución a la noche y un pico temprano por la mañana. Esta secreción es regulada por varias hormonas como: leptina, insulina, IGF-1, prolactina y somatotrofina, y también por factores nutricionales y ambientales.

Su concentración depende del sexo, ya que es menor en los varones que en las mujeres (posible efecto inhibitorio de los andrógenos), de la edad y del Índice de masa corporal (IMC). Se han identificado dos receptores de adiponectina: AdipoR1 que se expresa más en músculo esquelético y AdipoR2 que se encuentra principalmente en hígado. Los valores normales de Adiponectina son de 5 a 10 mcg/ml. ²⁷

La disminución de los niveles séricos de adiponectina se relacionan con obesidad, eventos cardiovasculares, aterosclerosis prematura, hipertrigliceridemia tanto en pacientes normales como en aquellos con ST. ^{26,28,29}

Debido a la alta tasa de mortalidad asociada a enfermedad cardiovascular de las pacientes con ST, la medición de marcadores bioquímicos (leptina, adiponectina, perfil de lípidos, insulina, glucosa, entre otros) pueden ser gran utilidad para predecir el riesgo cardiovascular.

El tratamiento hormonal sustitutivo (hormona de crecimiento y estrógenos) en las pacientes con ST puede incrementar el riesgo cardiovascular. La terapia oral con estrógenos modifica las concentraciones de PCR a través de su efecto en hígado y han sido utilizadas para predecir riesgo cardiovascular asociado a terapia estrogénica encontrándose correlación alta en pacientes con ST.^{19,21,22}

En un estudio realizado por Ostberg y cols. Se incluyeron a 107 mujeres adultas con ST, se compararon los marcadores metabólicos de obesidad y riesgo cardiovascular en pacientes con reemplazo estrogénico existiendo discrepancia entre las adipocinas e IL-6. Concentraciones bajas de leptina con aumento de la adiposidad central en estas pacientes.²¹

Se ha documentado que en las pacientes que reciben tratamiento a base de hormona del crecimiento a dosis de 0.06 mg/kg/día existe un incremento de la masa del ventrículo izquierdo posterior al inicio de tratamiento con hormona del crecimiento a las 4 semanas, incrementando el riesgo cardiovascular.^{AK} Matura et al. reportan en pacientes con ST tratadas con hormona de crecimiento no hubo un incremento significativo en la masa ventricular izquierda con respecto a controles, siendo la superficie corporal la que si tiene correlación positiva con el incremento de IMV izquierda.³¹

MASA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO

En pacientes pediátricos se ha descrito a la realización de ecocardiograma como auxiliar diagnóstico en la evaluación y medición de la masa del ventrículo izquierdo, calculándose mediante la fórmula recomendada por la ASE (American Society of Echocardiography) en el 2005³²

Existen bien estandarizados para pacientes adultos los valores normales de masa de ventrículo izquierdo (MVI),³² En niños los valores de referencia de masa de ventrículo izquierdo que se toman en cuenta son los publicados por Khoury³³.

(Tabla 1)

Los cambios cardiovasculares en las pacientes con ST se asocian a enfermedades concomitantes y representan incremento en el riesgo

cardiovascular siendo estos, una de las mayores causas de mortalidad en pacientes con ST, en comparación con la población general. El incremento de MVI si bien no se considera un marcador de daño endotelial temprano si se asocia con incremento en riesgo cardiovascular en pacientes adultas con ST. Hasta el momento la determinación rutinaria por Ecocardiograma de la MVI en las pacientes con ST no está dentro de las recomendaciones de escrutinio y sólo suele determinarse en caso de encontrarse datos sugestivos de incremento de MVI (hipertensión arterial de larga evolución, cardiopatía congénita, radiografía sugerente, alteraciones sugerentes en electrocardiograma)

En un estudio realizado a largo plazo por Sybert se incluyeron mujeres entre 0 y 80 años con ST (mediana de 18.4+/- 13.7) se encontraron hipertensión y anomalías estructurales, como prolapso de la válvula mitral, y defectos de la conducción en 56% de las pacientes adultas.¹⁰

Andersen y cols. en un estudio realizado en pacientes con ST (ST vs controles) demostraron que existe un incremento de la masa del ventrículo izquierdo: 88 +/- 21 g/m² comparando con un grupo control, asociándose la masa ventricular izquierda con enfermedad aórtica valvular, edad, hipertensión, estatura y estado metabólico. Se describió en un total de 33 mujeres con ST normotensas, sanas con terapia a base de sustitución hormonal con estrógenos la presencia de disfunción sistólica y disfunción del ventrículo izquierdo. En más de una cuarta parte de éstas se reportó hipertrofia del ventrículo izquierdo, y disminución de la fracción de eyección del mismo. La presencia de la disfunción diastólica presentó un incremento relativo de riesgo cardiovascular en las pacientes con ST en comparación con población sana.³⁴

Havmand et al. reportaron en un estudio prospectivo de pacientes adultas con ST un mayor porcentaje de MVI con respecto a controles (88 ± 21 gr/m² vs 77 ± 12 gr/m², p <0.05). Así mismo encontraron relación entre el incremento de la MVI con enfermedad de la válvula aórtica, edad, hipertensión, talla y estado metabólico.³⁵

Tabla 1: Percentiles de masa de ventrículo izquierdo e índice de masa de ventrículo izquierdo en niñas.

Edad	Variable	Percentilas					
		10	25	50	75	90	95
<6 meses	MVI	7.59	9.27	11.15	13.76	16.05	16.05
	IMVI	39.05	48.62	55.38	65.98	73.47	85.6
6m - ≤ 2a	MVI	15.39	17.45	22.25	26.46	31.98	34.6
	IMVI	32.91	38.67	42.04	49.85	52.86	57.1
2a – 4a	MVI	24.7	28.4	33.34	38.15	43.88	46.1
	IMVI	28.87	31.85	37.88	43.11	47.65	55.3
4a – 6a	MIV	29.24	34.57	39.67	46.59	50.38	57.3
	IMVI	25.85	28.06	32.29	36.43	43.47	44.3
6a – 8a	MVI	36.88	40.6	48.38	55.84	65.54	72.1
	IMVI	23.15	25.77	29.71	33.15	37.73	43.5
8a – 10a	MVI	39.22	48.08	54.76	70.87	75.49	83.6
	IMVI	19.07	22.12	26.63	30.37	34.3	36
10a – 12a	MVI	57.12	62.94	71.66	85.44	98	102
	IMVI	20.22	23.25	26.11	29.63	33.05	35.7
12a – 14a	MVI	60.79	78.37	92.36	108.8	119.8	128
	IMVI	20.47	23.63	26.68	29.86	34.65	38.2
14a – 16a	MVI	72.67	84.97	98.73	114.7	130	143
	IMVI	20.69	23.55	26.51	29.97	34.89	36.9
≥ 16 a	MVI	73.9	85.06	101.6	118.8	139.5	154
	IMVI	20.06	22.94	26.35	31.4	37.93	40

MVI: Masa de ventrículo izquierdo, **IMVI:** Índice de masa de ventrículo izquierdo, **m:** meses, **a:** años. Tomado y modificado de Khoury y cols.

JUSTIFICACIÓN

Las pacientes con diagnóstico de síndrome de Turner tiene un riesgo 3 veces mayor de muerte por enfermedad cardiovascular esto debido a mayor frecuencia de alteraciones cardiacas y comorbilidades asociadas como hipertensión, resistencia a la insulina y obesidad. La obesidad es un estado pro inflamatorio con hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos relacionados con alteración en la secreción de adipocinas que contribuyen al incremento en la resistencia a la insulina y la inflamación sistémica con disfunción endotelial

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La población hispano americana étnicamente es más susceptible a presentar factores cardiometabólicos tempranamente. Las pacientes con ST cursan con un riesgo mayor debido a comorbilidad asociada y uso de tratamiento con somatropina y estrógenos conjugados. Esto ha sido motivo de estudio donde se ha documentado que el uso de los mismos puede incrementar el riesgo cardiometabólico en estas pacientes. Por lo anterior nos preguntamos:

¿Cuáles son los factores de riesgo cardiometabólicos en escolares y adolescentes con Sx de Turner en la consulta externa de Endocrinología UMAE HP Siglo XXI?

¿Existe relación entre los niveles de adipocinas y el incremento de la masa del ventrículo izquierdo en pacientes con síndrome de Turner?

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

La frecuencia de factores cardiometabólicos en las pacientes con síndrome de Turner es mayor o igual al 20% y los niveles altos de leptina se asocian a mayor masa de ventrículo izquierdo

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- 20% de las pacientes con síndrome de Turner presentan más de 1 factor de riesgo cardiometabólico
- Las pacientes con uso de somatropina, estrógenos y progestagenos presentan con mayor frecuencia resistencia a insulina y dislipidemia
- La alteración de niveles de leptina, adiponectina y proteína C reactiva se asocian a mayor masa de ventrículo izquierdo

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de factores de riesgo cardiometabólicos y disfunción endotelial temprana en escolares y adolescentes con síndrome de Turner y su asociación con masa del ventrículo izquierdo

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la frecuencia de factores de riesgo cardiometabólicos en las paciente con síndrome de Turner
- Conocer la frecuencia de factores de riesgo cardiometabólicos en las pacientes con Síndrome de Turner de acuerdo con el tratamiento hormonal administrado.
- Determinar la asociación de niveles séricos de leptina, adiponectina y proteína C reactiva con la masa del ventrículo izquierdo.

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO: Todas las pacientes mayores de 6 años con estudio citogenético de Síndrome de Turner que acudan a la consulta externa de Endocrinología en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI.

LUGAR DEL ESTUDIO: UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Servicio de Endocrinología Pediátrica.

TIPO DE ESTUDIO: Transversal analítico

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSION

- Todas las pacientes con Diagnóstico citogenético de Síndrome de Turner
- Edad igual o mayor a 6 años
- Eutiroides aún con tratamiento sustitutivo de hormona tiroidea

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico asociado de Insuficiencia renal, daño hepático crónico, diabetes mellitus, tumoraciones durante su seguimiento, dilatación o coartación de aorta no corregida o con repercusión hemodinámica

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no acepten participar en el estudio, o que una vez aceptado decidan abandonar el estudio
- Pacientes que hayan aceptado participar en el estudio pero que no cuenten con las pruebas completas requeridas.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se incluirán a todas las pacientes con diagnóstico citogenético de síndrome de Turner que acudan al servicio de Endocrinología de la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI

TIPO DE MUESTREO:

No probabilístico de casos consecutivos

OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	MEDICIÓN	CATEGORÍA
EDAD	Cantidad de años cumplidos a la fecha de realización del estudio.	Años	Cuantitativa discreta
PESO	Cantidad en kilos del participante a la fecha de realización del estudio.	Kilos	Cuantitativa Continua
PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL	Proporción de grasa corporal en un cuerpo, la cual se obtendrá por medio de bioimpedancia en báscula electrónica calibrada para dicha determinación.	%	Cuantitativa Continua
ESTADO NUTRICIO	Sobrepeso: IMC \geq percentil 85 para la edad según tablas CDC Obesidad: IMC \geq percentil 95 para la edad según tablas de CDC	Eutrófico Desnutrición Sobrepeso Obesidad	Cualitativa Ordinal
OBESIDAD	IMC \geq percentil 95 para la edad según tablas de CDC	Presente Ausente	Cualitativa Nominal
PERÍMETRO DE CINTURA	Se refiere a la medida en centímetros de la cintura corporal. Esta se determinará con una cinta métrica adecuada y la técnica de medición será la propuesta por la OMS en su programa STEPS ³⁸ . Los percentiles de normalidad serán de acuerdo a los propuestos por la IDF ³⁹ .	Cm	Cuantitativa Continua
SX METABÓLICO	Se diagnostica de acuerdo a los criterios propuestos por la International Diabetes Federation -Obesidad de acuerdo perímetro de cintura > percentil 90 para la edad y sexo -Triglicéridos \geq 150mg/dL -Colesterol HDL \leq 40mg/dL -Presión arterial \geq 130/85mmHg -Glucosa sérica en ayuno \geq 100mg/dl *Obesidad + 2 criterios = Sx Metabólico	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica
TALLA	Medición de pie paciente al momento de realización del estudio	Centímetros	Cuantitativa Continua
HIPOTIROIDISMO	Deficiente producción de hormonas tiroideas o de un defecto en la actividad del receptor de las hormonas tiroideas reportadas en expediente	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica

CARIOTIPO	Estudio citogenético reportado en el expediente clínico por el servicio de genética.	Monosomía Mosaico Isocromosomas Deleciones	Cualitativa Nominal
PRESIÓN ARTERIAL	Se medirá con esfigmomanómetro aneroide mediante la técnica de Korotkoff y se clasificará de acuerdo a tablas de la NIH para hipertensión por edad, sexo y talla.	Sin hipertensión Con hipertensión	Cualitativa Dicotómica
COLESTEROL TOTAL	Reporte del colesterol sérico total por método estandarizado en el laboratorio de análisis clínico del HP CMN Siglo XXI	Mg/dl	Cuantitativa Continua
TRIGLICERIDOS	Reporte de triglicéridos por método estandarizado en el laboratorio de análisis clínico del HP CMN Siglo XXI	Mg/dl	Cuantitativa Continua
COLESTEROL HDL	Reporte del colesterol HDL sérico por método estandarizado en el laboratorio de análisis clínico del HP CMN Siglo XXI	Mg/dl	Cuantitativa Continua
COLESTEROL VLDL	Reporte del colesterol VLDL sérico por método estandarizado en el laboratorio de análisis clínico del HP CMN Siglo XXI	Mg/dl	Cuantitativa Continua
COLESTEROL LDL	Reporte del colesterol LDL sérico por método estandarizado en el laboratorio de análisis clínico del HP CMN Siglo XXI	Mg/dL	Cuantitativa Continua
ADIPONECTINA	Citocina secretada por los adipocitos medida en sangre por método de ELISA por el kit DuoSet® ELISA reportado en pg/mL	ng/mL	Cuantitativa Continua
LEPTINA	Citocina secretada por los adipocitos medida en sangre por método de ELISA por el kit DuoSet® ELISA reportado en pg/mL	ng/mL	Cuantitativa Continua
PCR	Marcador de inflamación sistémico, Se realizó mediante prueba Tina-quant de proteína C-reactiva, tercera generación inmunoturbidimétrico, resultados en mg/L.	Mg/L	Cuantitativa Continua
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	Estima promedio de cifras de glucemia de los últimos 4 meses. Reporte por método estandarizado en el laboratorio de análisis clínico del HP CMN Siglo XXI	%	Cuantitativa Continua
TRATAMIENTO HORMONA DE CRECIMIENTO	Administración de SOMATOPRINA dosis, considerando años de tratamiento y dosis	Años	Cuantitativa Continua
TRATAMIENTO ESTROGENOS	Tratamiento oral con estrógenos conjugados considerando años de tratamiento y dosis	Años	Cuantitativa Continua

TRATAMIENTO PROGESTÁGENOS	Tratamiento oral con progestágenos considerando años de tratamiento	Años	Cuantitativa Continua
INSULINA	Reporte de insulina por método estandarizado en el laboratorio de análisis clínico del HP CMN Siglo XXI	μUI/mL	Cuantitativa Continua
HOMA IR	Modelo homeostático de evaluación de resistencia a insulina. Calculado por la fórmula: [Glucosa ayuno (mg/dL) x Insulina (μU/mL)]/405. Se toma referencia de normalidad de acuerdo a Garcia y cols. Se considera resistencia a insulina HOMA >3.4	Si No	Cualitativa Dicotómica
RESISTENCIA A INSULINA	Se determina mediante el cálculo de HOMA, y se considera resistencia a insulina HOMA >3.4	Si No	Cualitativa Dicotómica
CARDIOPATIA	Cardiopatía relacionada con el síndrome de Turner reportada en el expediente clínico previamente estudiada por el servicio de cardiología y Ecocardiograma	Coartación Aorta Alteración Aórtica Alteración Valvular Comunicación IV Comunicación IA	Cualitativa Nominal
MASA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO	Se realiza por Ecocardiografía mediante la fórmula: Masa VI= 0.8 X {1.04[(DDVI + PPVI + ETIV)³ - (DDVI)³] + 0.6 , se obtiene resultado en gramos, donde: DDVI: diámetro diástole del ventrículo izquierdo. PPVI: pared posterior del ventrículo izquierdo. ETIV: espesor de tabique interventricular	Gr	Cuantitativa Continua
MASA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO ALTERADA	Cuando la MVI se encuentre ≥p95 según lo reportado por Khoury ³³	Si No	Cualitativa Dicotómica

Daño endotelial temprano: Dentro de la fisiopatología del riesgo cardiometabólico se encuentra la endotelitis sistémica, esta favorece la producción de citocinas y adipocinas que se han visto juegan un papel importante en la fisiopatología del riesgo cardiometabólico, incrementando el riesgo en los pacientes que presentan alteración en dichas sustancias. Para fines de este trabajo se hablará de daño endotelial temprano si existe alteración en los niveles de PCR ultrasensible, Leptina o Adiponectina.

RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se incluyeron a pacientes derechohabientes del IMSS, casos incidentes y prevalentes que acudieron a la consulta externa del Servicio de Endocrinología Pediátrica del C.M.N Siglo XXI, todas cumplieron con los criterios de inclusión, y aceptaron participar en el estudio firmando consentimiento informado los familiares y asentimiento las participantes mayores de 6 años.

Se les programó a todas las pacientes cita a la consulta externa de endocrinología, previo ayuno de 12 h, se realizó somatometría corporal peso, talla perímetro de cintura, toma de presión arterial. Posteriormente se realizó extracción de muestra de sangre venosa por venopunción aproximadamente 15cc y de dicha muestra se determinó perfil de lípidos, glucosa insulina, adiponectina, leptina, PCR ultrasensible, IGF 1, perfil tiroideo. Todas las mediciones se realizaron con presencia del padre o tutor.

Posteriormente se envió al servicio de Cardiología para realización de ECO cardiograma, este estudio se realizó por un Cardiólogo Pediatra calificado, siendo siempre el mismo para todas las determinaciones. Se nos entregó una copia del resultado del ecocardiograma para la evaluación estructural del corazón y cálculo de masa de ventrículo izquierdo.

Del expediente se obtuvo la información de fecha de diagnóstico de la paciente, resultado de cariotipo; inicio de tratamiento con hormona de crecimiento, estrógenos conjugados y/o progestágenos, así como dosis y años de manejo; antecedentes de alteración tiroidea y tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo:

Para variables cualitativas: frecuencias y porcentajes,

Para variables cuantitativas: medianas, máximos y mínimos

Estadística inferencial:

La asociación de masa de ventrículo izquierdo y citocinas se realizó mediante regresión lineal

Se utilizará Excel versión 10.0, paquete estadístico SPSS versión 20.0 y se considerará diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$.

RESULTADOS

Descripción de la población:

Se obtuvieron de la base de datos un total de 48 pacientes registradas con diagnóstico de Sx de Turner en la consulta externa de Endocrinología Pediátrica. 8 pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión Cuatro pacientes eran foráneas, mayores de 16 años en seguimiento en sus hospitales de zona; una paciente no fue posible localizar, tres de ellas tenían patología subyacente; como coartación de aorta no corregida con repercusión hemodinámica, insuficiencia renal crónica terminal por malformación genitourinaria e insuficiencia hepática.

Un total de 40 pacientes ingresaron al estudio, la mediana de edad fue 12.3 años (6 a 16 años) con peso de 34.8 kg (16.7 a 67.2 kg), talla 130.1cm, puntuación Z (pZ) -5.81 a 0.18. La mediana del IMC fue 20 kg/m², pZ -2.17 a 2.06.

El cariotipo más frecuente en las pacientes fue 45,X en 70%, seguida de isocromosomas 12%; los mosaicos sin cromosoma Y en 10% de los casos y con presencia de cromosoma Y en 5%. **(Tabla 1)**

La alteración más común del peso fue sobrepeso y obesidad en 25%, desnutrición 2%, 73% eran eutróficas. El perímetro de cintura con mediana de 67.2cm (Pc 25), y de grasa corporal 25.2%.

El hipotiroidismo primario se presentó en 20% de las pacientes, las cuales se encontraban eutiroides al momento del estudio.

De acuerdo a los ecocardiogramas realizados y el reporte en expediente clínico, 32% de las pacientes presentaron cardiopatía congénita, sin repercusión hemodinámica al momento del estudio. La cardiopatía congénita más frecuente fue coartación de aorta 12%; seguido de válvula aorta bivalva 7%. Otros 7% presentaron alteración valvular en aorta no bivalva (un caso de insuficiencia y 2 casos de estenosis de válvula aórtica). El 5% de las pacientes presentaron otras cardiopatías (un caso de comunicación interventricular y un caso de insuficiencia tricuspídea). **(Tabla 2)**

Factores cardiometabólicos

La mediana de los niveles de glucosa 83.5 mg/dL, HbA1c 5.4 %, insulina 9 μ UI/mL y HOMA IR 1.9. El 10% de las pacientes presentaron glucosa alterada en ayuno, 22% resistencia a insulina (HOMA IR >3.4) y 17% riesgo de diabetes (HbA1c 5.7 - 6.4).

Los niveles de colesterol total presentaron mediana de 158.3 mg/dL, triglicéridos 72 mg/dL, LDL 81.8 mg/dL, y HDL 58.9 mg/dL. Se documentó hipercolesterolemia en 12%, hipertrigliceridemia 15%; LDL elevadas en 20% e hipoalfalipoproteinemia en 2%.

El Perímetro de cintura >Pc 90 se presentó en 12%. Ninguna paciente cumplió criterios para hipertensión arterial sistémica. Se integró diagnóstico de Sx metabólico de acuerdo a criterios de IDF en 2% de las pacientes. Factores cardiometabólicos: 27% presento al menos 1, 15% presentaron 2 factores, 7% 3 factores y 2%, 7 factores cardiometabólicos. **(Tabla 3, Graficos 1 y 2)**

Masa de ventrículo izquierdo (MVI) y Citocinas

Se calculó mediante parámetros ecocardiográficos la MVI, utilizando la fórmula propuesta por la sociedad americana de ecocardiografía $Masa\ VI = 0.8 \times \{1.04[(DDVI + PPVI + ETIV)^3 - (DDVI)^3]\} + 0.6$. Esta presentó mediana de 65.5gr (18.6-206.4gr). Se reportó masa de ventrículo izquierdo > Pc 95 para la edad y sexo en 15% de los casos (6 casos), de estos el 50% presentaba alguna cardiopatía sin repercusión hemodinámica, 1 paciente presentó cardiopatía + RI y 1 paciente presentó RI solamente. **(Tabla 2)**

De las citocinas determinadas para valorar disfunción endotelial, presentaron mediana de adiponectina fue 3.33 ng/mL (0.85-3.75 ng/mL), leptina 0.42 ng/mL (0.09-1.39 ng/mL), PCR ultrasensible de 0.55 mg/L, (0.05-12.69 mg/L). **(Tabla 4)**

Se buscó asociación entre los niveles de leptina, adiponectina, PCR ultrasensible e IGF-1 con la masa del ventrículo izquierdo, mediante regresión lineal. Encontrando únicamente asociación entre MVI con leptina y adiponectina

Para adiponectina se obtuvo β de -0.04, significancia < 0.001 con IC de -0.058 a -0.022. Para leptina se obtuvo β de 0.035, significancia < 0.005 con IC de 0.010 a 0.060. Esto se interpreta que por cada ng/mL que incrementa la adiponectina disminuye 0.04gr la masa de ventrículo izquierdo y por cada ng/mL que incrementa la leptina aumenta 0.035gr la masa del ventrículo izquierdo. **(Tabla 5)**

Tratamiento hormonal administrado

De todas las pacientes con tratamiento hormonal sustitutivo (38 pacientes) 24% presentó resistencia a la insulina, incremento de LDL en 18% e hipertrigliceridemia 16%; la MVI se encontró alterada en 15%.

La somatropina se utilizó en 95% de las pacientes, con una mediana de uso de 3 años (0.1-7 años), dosis 0.36 mg/kg/sem. Los niveles de IGF1 se mostraron en rangos adecuados en su mayoría con una mediana de 334.65 ng/mL.

De las pacientes que sólo tenían manejo con somatropina (38%), 13% presentaron hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, LDL incrementada y resistencia a insulina y sólo 6% glucosa alterada en ayuno.

El 57% de las pacientes estaba con tratamiento a base de estrógenos conjugados orales, con una mediana de uso de 1 año, siendo la dosis más común 0.3125 mcgr/día. El 22% estaba utilizando progestágenos orales a base de clormadinona asociada al uso de estrógenos conjugados orales. **(Gráfico 3)**

Aquellas con somatropina y estrógenos conjugados orales (23 pacientes) 30% presentan resistencia a la insulina, incremento de LDL en 22%, 13% presentó glucosa alterada en ayuno e hipertrigliceridemia, 17% presentó MVI Pc >95.

Las pacientes que se encontraban en tratamiento con somatropina, estrógenos conjugados orales y progestágeno (9 pacientes) 22% presentaron resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia, sólo 11% presentaron LDL elevada y MVI >p95.

Se buscó relación entre el uso de terapia de reemplazo hormonal con la presencia de factores cardiometabólicos, sin embargo el 95% de los pacientes estaban bajo tratamiento con somatropina por lo cual dicho estudio no se llevó a cabo. De los pacientes que estaban bajo tratamiento con estrógenos y progestágenos no se encontró diferencia entre los factores cardiometabólicos encontrados con respecto a aquellos que no estaban bajo tratamiento.

Tabla 1. Descripción general de pacientes con síndrome de Turner

Característica	<i>n = 40</i>	
	Mediana	(Max-Min)/(n)
Edad (años)	12.3	(6 – 16)
Peso (kg)	34.8	(16.7 – 67.2)
Talla (cm)	130.1	(103 – 152.5)
SZ	-2.95	(-5.81 – 0.18)
IMC (kg/m ²)	20	(12.6 – 32)
SZ	0.23	(-2.17 – 2.06)
Eutróficas	73%	(29)
Sobrepeso	12.5%	(5)
Obesidad	12.5%	(5)
Desnutrición	2%	(1)
Cintura (cm)	67.2	(42 – 118)
Percentil	25	(10 – 90)
%GCT	25.2	(4.1 – 48.3)
Presión Arterial (mmHg)	95/65	(80/55-110/70)
Hipotiroidismo	20%	(8)
Cariotipo		
45,X	70%	(28)
46,X,i(Xq) o 45,X/46,X,i(Xq)	12	(5)
45,X/46,XX	10	(4)
45,X/46,XY	5	(2)
45,X/46,X,+MAR	2	(1)

Mediana (Min-Max), % (n). IMC: índice de masa corporal, %GCT: porcentaje de grasa corporal total. **Desnutrición** pIMC < 3%, **Sobrepeso** pIMC 85-94%, **Obesidad** pIMC ≥ 95%.

Tabla 2: Cardiopatías congénitas y masa de ventrículo izquierdo en pacientes con Sx de Turner

	<i>n = 40</i>	
Cardiopatía	32%	(13)
Coartación de Aorta	12%	(5)
Aorta Bivalva	7%	(3)
Válvula Aórtica Alterada*	7%	(3)
Otros**	5%	(2)
MVI (gr)	65.5	(18.6 – 206.4)
MVI percentil >95	15%	(6)

Mediana (Min-Max), % (n). MVI: Masa de ventrículo izquierdo. *Insuficiencia o estenosis de válvula aórtica no bivalva. **Insuficiencia tricuspídea y Comunicación interventricular

Tabla 3. Datos bioquímicos y factores de riesgo cardiometabólicos en pacientes con síndrome de Turner

Característica Bioquímicas	<i>n = 40</i>	
	Mediana	(Max-Min)
Glucosa (mg/dL)	83.5	(74.2-113.7)
HbA1c (%)	5.4	(4.6-6.4)
Insulina(μUI/mL)	9	(1.26-37.79)
HOMA IR	1.9	(0.25-10.6)
Colesterol Total (mg/dL)	158.30	(94.6-262.1)
HDL (mg/dL)	58.9	(30.1-88.5)
LDL (mg/dL)	81.8	(39.7-164.8)
VLDL (mg/dL)	15.1	(7-48.8)
Triglicéridos (mg/dL)	72	(35-244)
IGF1 (ng/mL)	334.65	(20.7-740.5)

Mediana (Min-Max), HbA1c: Hemoglobina Glucosilada, **HOMA IR:** Modelo homeostático de evaluación de resistencia a insulina, **HDL:** Lipoproteína de alta densidad, **LDL:** Lipoproteína de baja densidad, **VLDL:** Lipoproteína de muy baja densidad

Tabla 4. Citocinas proinflamatorias en pacientes con síndrome de Turner

Característica	n = 40	
	Mediana	(Min-Max)
Adiponectina (ng/mL)	3.33	(0.85-3.75)
Leptina (ng/mL)	0.42	(0.09-1.39)
PCR (mg/L)	0.55	(0.05-12.69)

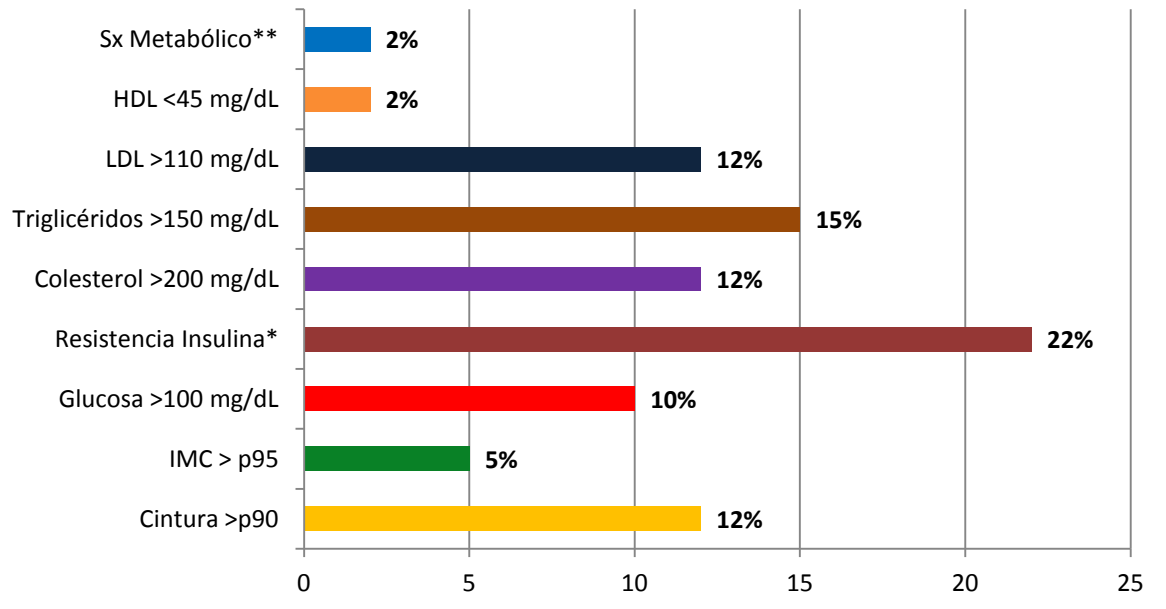
Mediana (Min-Max). PCR: Proteína C reactiva ultrasensible

Tabla 5: Regresión lineal masa de ventrículo izquierdo con adipocinas

Citocinas	β	Sig	IC
Adiponectina ng/mL	-0.04	<0.001	-0.058—0.022
Leptina ng/mL	0.035	<0.005	0.010-0.060

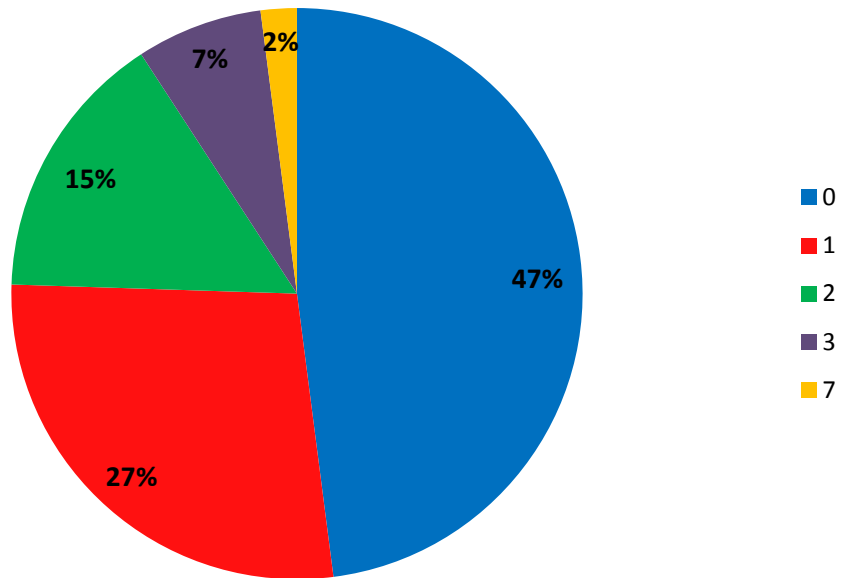
Variable dependiente: Masa de Ventrículo Izquierdo, IC: Intervalo de confianza 95%

Gráfico 1. Factores de Riesgo Cardiometabólicos en Pacientes con Sx de Turner



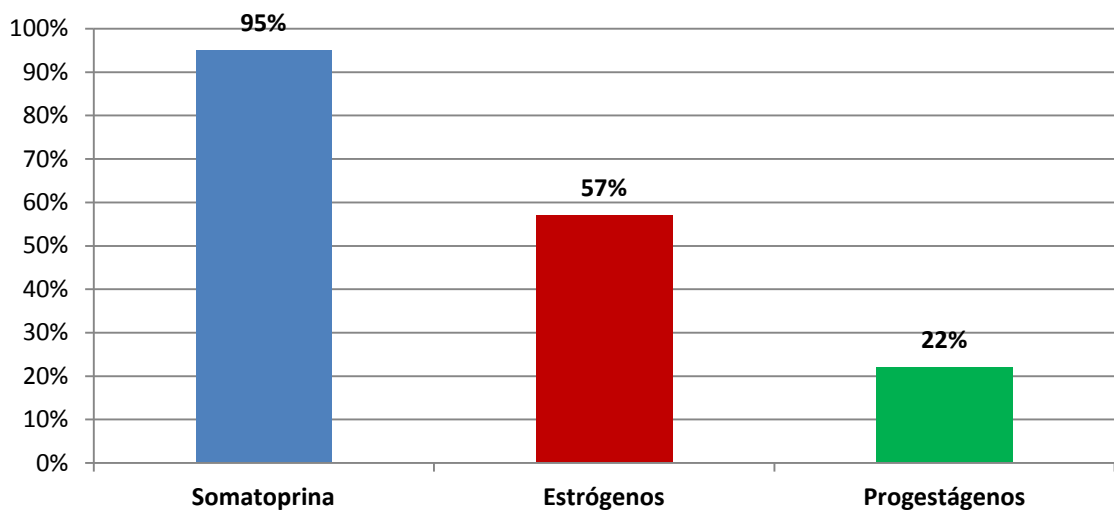
HDL: Lipoproteína de alta densidad, **LDL:** Lipoproteína de baja densidad, **VLDL:** Lipoproteína de muy baja densidad, ***HOMA IR > 3.4**, ****Según criterios de IDF**

Gráfico 2. Número de Factores Cardiometabólicos Presentes en Pacientes con Sx de Turner



0: Sin factores Cardiometabólicos, 1-7: cantidad de factores cardiometabólico presentes en pacientes con Sx de Turner

Gráfico 3. Tratamiento Hormonal Utilizado en Pacientes con Sx de Turner



DISCUSIÓN

La cantidad y estructura correcta de los cromosomas sexuales es esencial para la salud. La mayoría de las aberraciones que afectan el cromosoma X quedan incluidas en el Síndrome de Turner. En 50 a 60% de los casos se demuestra monosomía del cromosoma X (45,X); al igual que lo reportado en la literatura internacional, en nuestra población la principal alteración cromosómica encontrada en las pacientes con Sx de Turner fue monosomía del cromosoma X, seguido de isocromosoma y mosaicos.

El incremento de la morbi-mortalidad es un rasgo cardinal en este grupo y tienen un riesgo de muerte prematura tres veces mayor a la población general con disminución en la expectativa de vida en al menos una década. Siendo la enfermedad cardiovascular la principal responsable del descenso en la expectativa de vida.

En este estudio la cardiopatía encontrada con mayor frecuencia, fue la coartación de aorta (12%) y aorta bivalva (7%); en menor proporción a lo reportado en la literatura (30 y 50% respectivamente). 20% de las pacientes presentaba hipotiroidismo primario, mientras que en la literatura se reporta de 30 a 50% de los pacientes.

En un estudio realizado por Calcaterra y cols⁴⁵ en 85 pacientes con Sx de Turner en edad adulta encontraron una prevalencia de Sx Metabólico del 4.7%. Estos resultados son mayores a los encontrados en nuestro estudio (2%), lo cual se puede deber a la edad de las pacientes (27 ± 11 años), ya que a mayor edad mayor resistencia a la insulina, hipertensión arterial y riesgo de Sx metabólico. Por otro lado, esta menor proporción de Sx Metabólico también puede deberse que los criterios utilizados para el diagnóstico de Sx Metabólico en nuestro estudio, son los propuestos por IDF; ya que de utilizarse los criterios propuestos por ATP III modificados para edad pediátrica, esta proporción incrementa a 7%.

O'Gorman y cols⁴⁶ en una cohorte de 19 pacientes con sx de Turner entre 8 y 18 años de edad, concluyeron que presentan mayor cantidad de factores de riesgo cardiometabólicos y menor función de células beta comparado con un grupo control de edad y características similares.

En nuestro trabajo observamos que adolescentes y escolares con Sx de Turner presentan factores cardiometabólicos desde edades tempranas siendo la resistencia a la insulina el factor más común y 22% presentaron un factor de riesgo cardiometabólico. Wojcik⁴⁸ en un estudio polaco en 21 pacientes con Sx de Turner con edad similar a las nuestras, no obesas, reportan promedio de HOMA IR de 3.02, que es 1.12 puntos más alto que el encontrado en nuestras pacientes. O'Gorman y cols²⁴, reportan factores cardio metabólicos de pacientes con Sx de Turner Canadienses con edad entre 10 y 18 años; la glucosa en ayuno y el HOMA IR fueron similares (81.9 y 1.9 vs 83.5 y 1.9 mg/dL), sin embargo el perfil de lípidos de las pacientes canadienses presentaba niveles mayores de colesterol total y LDL, mientras que la HDL se encontraba similar a lo reportado por nosotros (164.8, 88.4 y 59.07 mg/dL). Esto pudiera deberse a que casi el total de nuestras pacientes están bajo tratamiento con hormona de crecimiento y se ha reportado por Qi y cols⁴⁹ que el uso de esta mejora el metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos en las pacientes con Sx de Turner.

El tejido graso presenta una intensa actividad metabólica derivada de la síntesis y la secreción de hormonas relacionadas con el metabolismo energético y con acciones directas sobre la estructura y función del corazón y del sistema cardiovascular en su conjunto, se han identificado un grupo de adipocitocinas producidas por el tejido graso pero también por otros tejidos. Destaca la síntesis y secreción de estas hormonas por los cardiomiocitos, en cuya estructura y metabolismo ejercen efectos directos. La grasa epicardica constituye una parte importante de la grasa visceral, con una intensa actividad metabólica.

Dicho lo anterior se puede observar como al incrementar la grasa corporal, principalmente la grasa visceral, aunado a obesidad exógena, resistencia a insulina, diabetes tipo 2 y dislipidemia nos lleva a un estado de inflamación crónica y ateromatosis acelerada favorecido por los niveles altos de leptina que lleva a producción de sustancias proinflamatorias y; disminución de adiponectina que nos lleva a la pérdida de mecanismos antiinflamatorios. Esto termina en una condición que altera la capacidad del endotelio vascular para regular la respuesta

vasodilatadora mediada por el óxido nítrico, a lo cual se le conoce como daño endotelial temprano.

En un estudio canadiense realizado por O'Gorman y cols²⁴, evaluaron a 15 pacientes con Sx de Turner con edades entre 10 y 18 años, de estas 46% estaba en manejo con hormona de crecimiento, se reportó Adiponectina 12995 ± 4466 pg/mL, IGF-1 336.7 ± 103.6 mcg/L, Insulina 34.6 ± 20.33 pmol/L. Nuestras pacientes presentaron casi el doble de nivel de insulina (34.6 vs 62.5 pmol/L), los niveles de IGF-1 fueron normales al igual que en nuestras pacientes y adiponectina al realizar conversión de unidades obtenemos hipoadiponectinemia importante en nuestras pacientes, lo cual se explica por los altos niveles de insulina que nosotros encontramos, con respecto al grupo de pacientes de este estudio.

En otro de sus estudios O'Gorman y cols⁴⁶, reportan en 19 pacientes canadienses con Sx de Turner con edad promedio de 12.7 ± 3.4 años niveles de Adiponectina 14.2 ± 6.8 ng/ μ L, PCR 2 ± 1.9 mg/L. Los niveles de PCR son 3.4 veces más altos en las pacientes de este estudio con respecto a nuestras pacientes.

Darendeliler y cols⁵⁰, realizaron en Turquía una evaluación en pacientes prepúberes con Sx de Turner con edades entre 3.6 a 12.8 años, donde compararon niveles de Leptina, adiponectina e insulina, antes y después de un año con manejo a base de hormona de crecimiento, donde concluyen que el uso de hormona de crecimiento se asocia con disminución en los niveles de Leptina, incrementan los niveles de insulina y no presenta cambios en niveles de adiponectina, por lo cual los niveles de esta última se relacionan con el peso de las pacientes y no con los niveles de insulina. En nuestro estudio se incluyó peso en el modelo de regresión lineal para controlar dicha variable. Los niveles de leptina a un año de tratamiento con hormona de crecimiento son mucho mayores en estas pacientes que los niveles reportados en nuestras pacientes que llevaban 3 años de manejo con hormona de crecimiento (1.2 vs 0.42 ng/mL). Los niveles de adiponectina son mucho menores en nuestras pacientes (3.33 ng/ml vs 15.5 μ g/ml), esto podría explicarse ya que en cultivos de adipocitos se ha observado reducción de la secreción de adiponectina por efecto de citocinas proinflamatorias,

lo que indica que la inflamación podría ser un importante factor contribuyente a la hipoadiponectinemia en estado de obesidad y resistencia a la insulina; encontrando en nuestras pacientes 25% de sobrepeso y obesidad. Ostberg y cols²¹ en un estudio Ingles realizado en pacientes adultas con Sx de Turner con edad promedio de 31.4 años \pm 8.3 años reportó niveles de leptina 10.2 \pm 6.3 ng/mL, Proteína C reactiva 2.9 mg/L e insulina 4.7 \pm 2.3 μ UI/mL. Los niveles de leptina y PCR fueron mayores en las pacientes adultas con Sx de Turner con respecto a nuestras pacientes, sin embargo los niveles de insulina fueron casi dos veces menores, lo que hace notar que nuestras pacientes a pesar de su corta edad ya presentan hiperinsulinemia importante.

En las pacientes con Sx de Turner se ha observado que presentan mayor masa de ventrículo izquierdo con respecto a pacientes sin Sx de Turner, esto se ha asociado a malformaciones cardiacas propias de la enfermedad, hipertensión arterial, dislipidemia, etc; sin embargo no se ha identificado un factor único como causa, pero en todos los casos se ha encontrado daño endotelial como factor común.

Mortensen y cols³⁵, siguieron 55 pacientes adultas con Sx de Turner y las compararon con un grupo control sin diferencia en la edad, encontraron que las pacientes con Sx de Turner presentaban mayor masa de ventrículo izquierdo (88 \pm 21 g/m² vs. 77 \pm 12 g/m²), y este incremento en la masa correlacionaba con la edad, presión arterial sistólica y el uso de estrógenos conjugados. En nuestras pacientes, al igual que en este estudio, se encontró relación con la edad, sin embargo no lo consideramos como factor importante ya que nuestras pacientes están en etapa de crecimiento, por lo cual es esperado que a mayor edad presenten mayor masa ventricular. Con respecto al resto de variables no se encontró relación.

Andersen y cols³⁴ estudiaron 33 pacientes adultas con Sx de Turner sin hipertensión arterial sistémica o malformaciones cardiacas con repercusión hemodinámica y las compararon con un grupo control no Turner de mismas características, no encontraron diferencia significativa en las masas ventriculares de ambos grupos (39 \pm 7 g/m^{2.7} vs 33 \pm 9 g/m^{2.7}); aun que la diferencia no es

significativa a pesar de que las pacientes con Sx de Turner sean normotensas y sin malformaciones cardíacas, la MVI suele ser mayor. Nuestras pacientes tampoco presentaban hipertensión arterial ni alteraciones cardíacas con repercusión hemodinámica; a pesar de ello se encontró una proporción importante de hipertrofia de ventrículo izquierdo.

Radett y cols⁵¹ hicieron un seguimiento de 4.9 años en 26 niñas italianas con Sx de Turner bajo tratamiento con hormona de crecimiento con edad de 13.8 ± 2.6 años y se compararon con un grupo control de características similares sin manejo con hormona de crecimiento, se determinó MVI sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos ($60.4 \pm 9.3 \text{ g/m}^2$ vs $65.3 \pm 12.5 \text{ g/m}^2$). Como podemos observar es posible que el uso de hormona de crecimiento no afecte la MVI, en nuestras pacientes debido a que casi en su totalidad estaban bajo tratamiento hormonal no se estudió dicho factor como causa de incremento en la masa de ventrículo izquierdo.

Existen diferentes métodos para ajustar la masa de ventrículo izquierdo, dentro de los más utilizados es por superficie corporal, por estatura y el índice de masa de ventrículo izquierdo (IMVI). En nuestras pacientes inicialmente realizamos el ajuste por índice de masa de ventrículo izquierdo ya que es el ajuste recomendado para niños por la National Institute of Heart⁵² en su cuarto reporte para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de hipertensión arterial en niños y adolescentes. A pesar de lo antes comentado al utilizar IMVI encontramos que sobre estime la MVI ya que el IMVI depende de la talla para su determinación, ante tal situación y de acuerdo a lo antes comentado decidimos utilizar la MVI en gramos y no ajustarla en nuestras pacientes.

Estudios realizados en mujeres obesas con hipertensión, encontraron relación entre niveles elevados de leptina e hipertrofia de ventrículo izquierdo⁵²⁻⁵⁴, por otro lado estudios realizados en población general, mostraron que la hipoadiponectinemia que suele acompañar a ciertas comorbilidades se relaciona con hipertrofia de ventrículo izquierdo^{52,55,56}. Como ya se mencionó antes, las pacientes con Sx de Turner suelen tener disregulación en la producción de adipocinas que conllevan a daño endotelial temprano, por lo cual en nuestras

pacientes, mediante regresión lineal se buscó relación entre los niveles de adipocinas y masa de ventrículo izquierdo encontrando un relación directa con respecto a leptina e inversa con respecto a adiponectina similar a lo reportado en la literatura, esta correlación fue independiente al IMC de las pacientes y al %GCT; sin embargo la asociación encontrada fue débil.

Nuestro trabajo es de los primeros reportes mexicanos en escolares y adolescentes con Sx de Turner sobre los factores cardiometabólicos que dichas pacientes presentan; así mismo es de los primeros trabajos en esta población que reportan determinación de adipocinas y su correlación con la masa de ventrículo izquierdo lo cual podría abrir un nuevo campo de estudio en las pacientes con Sx de Turner que permita detectar alteraciones cardiometabólicas de manera temprana y oportuna en dichas pacientes, esto podría mejorar su calidad de vida.

Si bien, es verdad que hasta el momento no está indicado el cálculo de la MVI en todas las pacientes con ST a manera de escrutinio, en base a nuestros resultados, nosotros proponemos que a las pacientes con reciente diagnóstico de ST al realizarse el ecocardiograma de escrutinio basal se calcule la MVI, lo cual nos documentaría si existe algún problema antes del inicio con tratamiento hormonal sustitutivo que pudiera requerir alguna intervención. De nuestras pacientes con MVI incrementada (6 pacientes), un tercio no presentaban alguna causa conocida que incrementara la MVI incluyendo la resistencia a insulina. Ante estos datos, la utilidad de incluir el cálculo de la MVI en el escrutinio de salud en las pacientes con Sx de Turner, permitiría identificar a aquellas pacientes con incremento de MVI sin factores que predispongan a dicha alteración y que por tanto ameritan seguimiento médico.

Para fines de un adecuado seguimiento e investigación, se puede realizar un ecocardiograma y búsqueda de factores cardiometabólicos en las pacientes al inicio de cada tratamiento hormonal sustitutivo y al finalizar el mismo, con lo cual se pudiera evaluar si los tratamientos hormonales utilizados realmente modifican la MVI y los factores cardiometabólicos en pacientes con ST.

Dentro de las limitaciones de nuestro trabajo se encuentra el tamaño de muestra, lo cual no permite generalizar los resultados obtenidos a la población Turner.

Además existe el riesgo de sesgo de selección lo cual es inherente al tipo de muestreo utilizado, la presencia de este sesgo podría explicar la menor proporción de obesidad y sobre peso, ya que muchas de estas pacientes llevan varios años en manejo médico y dentro de este manejo se incluye el cuidado de la dieta y el control de peso. Por otro lado las pacientes no fueron comparadas con un grupo control no Turner, que si bien no era el fin del trabajo, podría haber ayudado a comparar los resultados con la población general. El tener bajo tratamiento con hormona de crecimiento al grueso de las pacientes no permite ver si el uso de dicho tratamiento es un factor que incremente la masa de ventrículo izquierdo.

CONCLUSIONES

- La resistencia a insulina (22%) fue el factor de riesgo cardiometabólico más común y hasta 27% de las pacientes con ST presentaron algún factor de riesgo cardiometabólico a edad temprana.
- La frecuencia de sobrepeso, obesidad (25%) y Sx metabólico (2%) es menor a lo reportado en otros grupos de pacientes con ST y en población general.
- La hipertrigliceridemia (15%) es la dislipidemia más común en nuestras pacientes con ST
- La MVI >p95 se encontró en el 16% de pacientes escolares y adolescentes con ST.
- La masa de ventrículo izquierdo presentó asociación positiva con los niveles altos de leptina y asociación negativa con niveles bajos de adiponectina.
- No se encontró asociación entre los niveles de PCR y masa del ventrículo izquierdo en las pacientes estudiadas.
- No se pudo evaluar el efecto del tratamiento hormonal sustitutivo sobre los factores cardiometabólicos, aun que los datos sugieren que su uso no incrementa la presencia de los mismos.
- Las pacientes escolares y adolescentes con ST deberían realizarse escrutinio de salud que incluya factores cardiometabólicos con lo cual podría disminuir la morbi mortalidad a largo plazo.

ASPECTOS ETICOS

La investigación se apegó a la Ley General de Salud en Materia de investigación ya que se garantizó la dignidad y bienestar de los sujetos de investigación. El estudio se llevó a cabo hasta que el comité de ética del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, autorizó el protocolo. El protocolo cumple con los requisitos de ética propuestos por el Comité Local de Investigación y con los criterios de ética estipulados en las diferentes instancias nacionales (Ley Nacional de Salud) e internacionales (la declaración de Helsinki y modificaciones subsecuentes de las distintas Asambleas Médicas Mundiales). El presente estudio requirió firma de consentimiento informado por los familiares y asentimiento por las pacientes participantes mayores de 8 años, ya que se tomaron muestras séricas a los participantes del estudio así como somatometría corporal, así mismo se les explicaron los riesgos y beneficios de participar en dicho estudio.

El estudio está bajo la tutela de la doctora Eulalia Piedad Garrido Magaña, quien es profesional de la salud que cuenta con la capacitación necesaria llevar a cabo la realización del protocolo; se encargó de ajustar el protocolo, cumplir los procedimientos y solicitar la autorización para realizar la investigación.

Finalmente a todas las pacientes se les entregó por escrito los resultados de su estudio y se dio tratamiento en los casos en los que se encontró alguna patología como obesidad, hipertensión, etc.

Tipo de Investigación: Riesgo mínimo.

REFERENCIAS

1. Loscalzo ML. "Turner Syndrome". *Pediatr. Rev.* 2008;29;219-227
2. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. "Turner's Syndrome in Adulthood". *Endocr Rev.* 2002;23(1):120-40.
3. Ostberg JE, Donald AE, Halcox PJ, Storry C, McCarthy C, Conway GS. "Vasculopathy in Turner Syndrome: Arterial Dilatation and Intimal Thickening without Endothelial Dysfunction". *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5161-6
4. Guía de Práctica Clínica. "Diagnóstico, Tratamiento y Cuidado de la Salud en niñas y mujeres con Síndrome de Turner". Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-570-12.
5. Frías JL, Davenport ML. "Health Supervision for Children With Turner Syndrome". *Pediatrics.* 2003;111(3):692-702.
6. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. "Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome". *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3061-9.
7. Rappold GA, Fukammi M, Niesler B, et al. "Deletions of the Homeobox Gene SHOX (Short Stature Homeobox) Are an Important Cause of Growth Failure in Children with Short Stature". *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1402-6.
8. Collett-Solberg PF, Gallicchio CT, Coelho SC, Siqueira RA, Alves ST, Guimarães MM. "Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome". *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8):550-8

9. Gøtzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sørensen KE, Kristensen BO. "Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome". *Arch Dis Child*. 1994;71(5):433-6.
10. Sybert VP. "Cardiovascular Malformations and Complications in Turner Syndrome". *Pediatrics*. 1998 Jan;101(1):E11.
11. Poprawski K, Michalski M, Ławniczak M, Łacka K. "Cardiovascular abnormalities in patients with Turner syndrome according to karyotype". *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119(7-8):453-60
12. Yuan SM, Jing H. The bicuspid aortic valve and related disorders. *Sao Paulo Med J*. 2010;128(5):296-301.
13. Grossi A, Crinò A, Luciano R, Lombardo A, Cappa M, Fierabracci A. Endocrine autoimmunity in Turner syndrome. *Ital J Pediatr*. 2013;39(20):79.
14. Czyzyk A, Meczekalski B. " Cardiovascular and metabolic problems in Turner's syndrome patients". *Archives of Perinatal Medicine* 2012;18(1):47-52.
15. Ross JL, Feuillan P, Long LM, Kowal K, Kushner H, Cutler GB Jr. Lipid abnormalities in Turner syndrome. *J Pediatr*. 1995;126(2):242-5.
16. Elsheikh M, Conway GS. "The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome". *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(4):447-50.
17. Van Teunenbroek A, de Muinck Keizer-Schrama SM, Aanstoot HJ, Stijnen T, Hoogerbrugge N, Drop SL. Carbohydrate and lipid metabolism during various growth hormone dosing regimens in girls with Turner syndrome. Dutch Working Group on Growth Hormone. *Metabolism*. 1999;48(1):7-14.

18. Gravholt CL, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, et al. "Glucose Metabolism, Lipid Metabolism, and Cardiovascular Risk Factors in Adult Turner Syndrome. The impact of sex hormone replacement". *Diabetes Care*. 1998;21(7):1062-70.
19. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. "Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro". *Diabetes*. 1996;45(5):699-701.
20. Gravholt CH, Hjerrild B. "Hypertension and ischemic cardiovascular disease in Turner syndrome". *International Congress Series* 2006;1298: 174-79
21. Ostberg JE, Hosseinzadeh MJ, Mohamed-Ali V, Conway GS. "Adipokine Dysregulation in Turner Syndrome: Comparison of Circulating Interleukin-6 and Leptin Concentrations with Measures of Adiposity and CReactive Protein". *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90(5):2948–2953
22. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, Wajngarten M, Leonardo F, Ramires JAF, Fini M, Mercurio G, Rosano GMC. "Increased Levels of C-Reactive Protein After Oral Hormone Replacement Therapy May Not Be Related to an Increased Inflammatory Response". *Circulation*. 2003;107:3165-3169
23. Verdejo-Paris J. "Función endotelial". *Arch Cardiol Mex* 2006;76:164-69
24. O'Gorman CS, Syme C, Bradley T, Hamilton J, Mahmud FH. "Impaired endothelial function in pediatric patients with Turner Syndrome and healthy controls: a case-control study". *Int J Pediatr Endocrinol*. 2012;2(1):5.
25. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, Pilz S, Stehouwer CDA, Snijder MB, Bouter LM, Matsuzawa Y, Shimomura I, Heine RJ. "Prognostic Value of Adiponectin for Cardiovascular Disease and Mortality". *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1489-96.

26. Barriosa V, Gómez-Huelgasb R, Rodríguez R, De Pablos-Velasco P. Grupo de investigación del estudio REFERENCE. "Adiponectina, un factor de riesgo cardiovascular emergente. Estudio REFERENCE". Rev Esp Cardiol. 2008;61(11):1159-67
27. Dominguez Reyes CA. "Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía". Revista de Endocrinología y Nutrición 2007;15(3):149-155
28. Yamauchi T, Kadowaki T. "Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases". Int J Obes (Lond). 2008;32 Suppl 7:S13-8.
29. Whitehead, J.P; Richards, A.A; Hickman, I.J; Macdonald, G.A; Prins, J.B. "Adiponectin – a key adipokine in the Metabolic syndrome". Diabetes, Obesity and Metabolism, 2006;8:264–280
30. Devereux, R.B; Reichek, N. "Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method". Circulation. 1977;55:613-618
31. Matura, L.A; Sachdev, V; Bakalov, V.K; Rosing, D.R; Bondy, C.A. "Growth hormone treatment and left ventricular dimensions in Turner syndrome". J Pediatr. 2007;150(6): 587–591
32. ASE Committee recommendations. "Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology". J Am Soc Echocardiogr 2005;18:1440-1463
33. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. "Age-Specific Reference Intervals for Indexed Left Ventricular Mass in Children". J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(6):709-14

34. Andersen, N.H; Hjerrild, B.E; Sorensen, K; Pedersen, E.M; Stochholm, K; Gormsen, L.C; Horlyck, A; Christiansen, J.S; Gravholt, C.H. "Subclinical left ventricular dysfunction in normotensive women with Turner's syndrome". *Heart* 2006;92:1516–1517
35. Mortensen, K.H; Gravholt, C.H; Hjerrild, B.E; Stochholm, K; Andersen, N.A. "Left Ventricular Hypertrophy in Turner Syndrome: A Prospective Echocardiographic Study". *Echocardiography* 2012;29:1022-1030
36. Organización Mundial de la Salud. "Patrones de Crecimiento del Niño la OMS: Curso de Capacitación sobre la Evaluación del Crecimiento del Niño" 2008.
37. Becker P, Carney LN, Corkins MR, et al. Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Indicators Recommended for the Identification and Documentation of Pediatric Malnutrition (Undernutrition). *Nutr Clin Pract.* 2015;30(1):147-61.
38. Organización Mundial de la Salud. "Manual de vigilancia STEPS de la OMS: el método STEPwise de la OMS para la vigilancia de los factores de riesgo de las enfermedades crónicas" 2006.
39. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF Consensus Group. "The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report". *Pediatr Diabetes.* 2007;8(5):299-306.
40. Kurtz TW, Griffin KA, Bidani AK, Davisson RL, Hall JE. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 2: blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education

of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(3):e22-33.

41. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S8–S16
42. Gonzalez-Chavez A, y cols. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 1999;10(1): 3-19
43. García Cuarteroa B, García Lacalleb C, Jiménez Lobob C, González Vergaza A, Calvo Reyc C, Alcázar Villarc MJ, Díaz Martínezc E. "Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular". *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(5):481-90
44. Grupo CONVERGE (Grupo de Trabajo Multidisciplinar para el Control de Riesgo Cardiometabólico en el Paciente con Obesidad Abdominal). Diagnóstico y tratamiento del riesgo cardiometabólico. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(15):588-96
45. Calcaterra V, Brambilla P, Maffè GC, et al. Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(3):159-64.
46. O'Gorman CS, Syme C, Lang J, et al. An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):907-13.
47. Salgin B, Amin R, Yuen K, Williams RM, et al. Insulin Resistance Is an Intrinsic Defect Independent of Fat Mass in Women with Turner's Syndrome. *Horm Res*. 2006;65(2):69-75

48. Wojcik M, Janus D, Zygmunt-Gorska A, Starzyk JB. Insulin resistance in adolescents with Turner syndrome is comparable to obese peers, but the overall metabolic risk is lower due to unknown mechanism. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38:345–349
49. Qi W, Li S, Shen Q, Guo X, Rong H. Effects of recombinant human growth hormone therapy on carbohydrate, lipid and protein metabolisms of children with Turner syndrome. *Pak J Med Sci.* 2014;30(4):731-4.
50. Darendeliler F, Aycan Z, Cetinkaya E et al. Effects of Growth Hormone on Growth, Insulin Resistance and Related Hormones (Ghrelin, Leptin and Adiponectin) in Turner Syndrome. *Horm Res.* 2007;68(1):1-7
51. Radettia G, Crepaz R, et al. Cardiac Performance in Turner's Syndrome Patients on Growth Hormone Therapy. *Horm Res* 2001;55:240–244
52. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
53. Ghantous CM, Azrak Z, et al. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 534320.
54. Kartal O, Inal V, Baysan O, Saglam K. Relationship between serum leptin levels and left ventricular hypertrophy in obese hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008;8(5):342-6

55. Selthofer-Relatic K, Radic R, Vizjak V, et al. Hyperleptinemia--non-haemodynamic risk factor for the left ventricular hypertrophy development in hypertensive overweight females. *Coll Antropol.* 2008;32(3):681-5.
56. Peer M, Mashavi M, Matas Z, et al. Adiponectin as an independent predictor of left ventricular hypertrophy in nondiabetic patients with hypertension. *Angiology.* 2015;66(3):219-24.
57. Di Chiara T, Argano C, Scaglione A, et al. Hypoadiponectinemia, cardiometabolic comorbidities and left ventricular hypertrophy. *Intern Emerg Med.* 2015;10(1):33-40.