



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes
Mexicanas con Síndrome de Turner tratadas en la
Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de
Especialidades “Antonio Fraga Mouret”, del Centro
Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del
Seguro Social, en México, DF.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

P R E S E N T A :

Dr. Juan Carlos Garnica Cuellar

ASESORES:

Dr. Manuel Vadillo Buenfil
Dra. Marisela Jiménez Sánchez



MEXICO, D.F, FEBRERO 2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

	Páginas
Título	2
Firmas	3
Resumen	4
Introducción	6
Material y métodos	12
Resultados	16
Discusión	19
Conclusiones	22
Bibliografía	23
Anexos	26

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes Mexicanas con Síndrome de Turner tratadas en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”, del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, en México, DF.

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

P R E S E N T A :

Dr. Juan Carlos Garnica Cuellar

ASESORES:

Dr. Manuel Vadillo Buenfil

Dra. Marisela Jiménez Sánchez

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de Educación En Salud
Hospital de Especialidades CMN La Raza

Dr. Manuel Vadillo Buenfil

Jefe del Depto de Endocrinología y Nutrición
Hospital de Especialidades CMN La Raza

Dr. Juan Carlos Garnica Cuellar

Tesista

Número de registro en el comité local de investigación:

F-2009-3501-4

RESUMEN

PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES MEXICANAS CON SÍNDROME DE TURNER TRATADAS EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “ANTONIO FRAGA MOURET”, DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA” DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, EN MÉXICO, DF.

Objetivo: Determinar la prevalencia del síndrome metabólico al utilizar los criterios del ATP III y de la OMS en pacientes Mexicanas con Síndrome de Turner.

Material y Métodos: Diseño transversal, descriptivo, abierto en pacientes con diagnóstico clínico y genético de síndrome de Turner, fueron citadas en el Departamento Clínico de Endocrinología, para la determinación de medidas antropométricas, perfil bioquímico, hormonal y metabólico, posteriormente se aplicaron los criterios de la OMS y del ATP III.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva.

Resultados: Se estudiaron 30 sujetos, la edad media fue de 26.4 años, La prevalencia del Síndrome metabólico al utilizar los criterios de la OMS del ATP III fue del 16.6% (n= 5) y del 10% (n=3) respectivamente. Al utilizar los criterios de la OMS el 60% (n=3) cumplió 3 criterios, el 20% (n=1) 4 criterios y el otro 20% (n=1) 5 criterios, mientras que con los criterios del ATP el 100% cumplió 3 criterios.

Conclusiones: los criterios de la OMS son más útiles en pacientes con síndrome de Turner ya que permiten detectar la resistencia a la insulina factor importante dentro de la fisiopatología del síndrome.

Palabras clave: Síndrome de Turner, síndrome metabólico, resistencia a la insulina.

SUMMARY

PREVALENCE OF THE METABOLIC SYNDROME IN MEXICAN PATIENTS WITH TURNER SYNDROME TREATED IN MEDICAL UNIT OF HIGH SPECIALTY OF THE HOSPITAL OF SPECIALTIES “ANTONIO FRAGA MOURET”, OF THE NATIONAL MEDICAL CENTER “LA RAZA” OF THE MEXICAN INSTITUTE OF THE SOCIAL INSURANCE, IN MEXICO, DF.

Objective: To determine the prevalence of metabolic syndrome when using the criteria of ATP III and WHO in Mexican patients with Syndrome of Turner.

Material and Methods: 30 patients with clinical and genetic diagnosis of syndrome of Turner were studied, the mean age was 26.4 years, the patients who completed the inclusion criteria were quoted in the Clinical Department of Endocrinology, for the determination of anthropometric measures, biochemical, hormonal and metabolic profile, later the criteria of the WHO and ATP III were applied.

Statistical analysis: Measures of central tendency and dispersion was used.

Results: The prevalence of metabolic syndrome when using the criteria of the WHO and of ATP III was of the 16.6% (n= 5) and of 10% (n=3) respectively. When using the criteria of the WHO 60% (n=3) were have 3 criteria, 20% (n=1) was have 4 criteria and other 20% (n=1) was have 5 criteria, whereas with the criteria of ATP the 100% were have 3 criteria.

Conclusions: The criteria of the WHO are more useful in patients with syndrome of Turner because we can detect the resistance to the insulin; it's important factor inside of the pathogenesis.

Key words: Turner syndrome, metabolic syndrome, resistance to the insulin.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Turner (ST), descrito por Otto Ullrich en 1930 y Henry Turner en 1938 es la alteración más frecuente que compromete los cromosomas sexuales, siendo causada por ausencia completa o parcial de un cromosoma X o bien por mosaicismos. Afecta 1 de 2,500 a 5,000 recién nacidos de sexo femenino y se estima que el 3% de las concepciones de embriones y fetos femeninos tienen esta patología, llegándose a abortar espontáneamente en el primer trimestre entre el 95 al 99%¹⁻³. Aproximadamente del 50 - 60% de los casos se debe a una monosomía 45 X0; el otro 40 - 50% de los casos son mosaicos, deleciones parciales, translocaciones o cromosomas X en anillo. El tipo de mosaico en ocasiones no se relaciona con la severidad del cuadro ni con componentes parentales, excepto donde la presencia del cromosoma Y predispone a la aparición de gonadoblastoma hasta en un 30%¹.

El ST se caracteriza por la presencia de talla baja, amenorrea, cuello alado, cubitus valgus, la cual no es completamente evidente desde el nacimiento, como si pueden serlo otros signos (linfaedema, cardiopatías, micrognatia, tórax amplio y teletelia)⁴. El ST se puede diagnosticar pre y posnatalmente⁵, siendo este último el periodo más frecuente del diagnóstico; el 20% de los casos se diagnostica en la infancia y la mayoría son diagnosticados en la adolescencia cuando se evidencia la baja talla, retraso de la pubertad o amenorrea primaria⁶. Este diagnóstico puede retrasarse a la etapa adulta (entre el 10% de los casos) cuando la mujer presenta amenorrea primaria, secundaria o infertilidad^{3,5}.

La esperanza de vida en las mujeres con ST es 13 años menor con respecto a mujeres 46 XX. En 2001, Swerdlow et al. describió cómo la mortalidad en ST se encuentra elevada comparada con la población en general, con un riesgo de mortalidad de 2.86 (CI del 95%, 2.18-3.55) por enfermedades cardiovasculares y endocrinas. Por tanto, la principal

causa de muerte en el ST son las enfermedades cardiovasculares y las causas endocrinas, específicamente diabetes mellitus (DM)³.

En México el síndrome metabólico es el principal problema de salud. Sus dos complicaciones principales (la cardiopatía isquémica y la DM tipo 2) son las dos causas de muerte más frecuentes en México desde el año 2000⁴. Además participa en la fisiopatología de otros procesos degenerativos. En el centro de su fisiopatología se encuentra la resistencia a la insulina, mecanismo que une a la mayoría de los componentes del síndrome. La resistencia a la insulina se define como una menor respuesta hipoglucemiante en respuesta a la hormona. Estas definiciones tradicionales son insuficientes para describir la complejidad de la fisiopatología del síndrome metabólico. La complejidad de la fisiopatología resulta en un cuadro clínico diverso y variable. Los componentes mayores son las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas, la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la obesidad abdominal⁵.

En 1998, la organización mundial de la salud (OMS) propuso una definición que incluyó cuatro criterios clínicos y la demostración de intolerancia a la glucosa, diabetes o resistencia a la insulina (Tabla 1)⁵. La segunda fue propuesta por el programa nacional de educación en colesterol (NCEP), panel de tratamiento de adultos (ATP III) utiliza criterios al alcance de cualquier médico de primer contacto (Tabla 2)⁶. Ver anexos.

Las definiciones identifican sujetos con mayor riesgo de sufrir DM y complicaciones cardiovasculares. El riesgo relativo de tener un evento cardiovascular es de 3.4 (IC 95% 1.3-8.4) para la definición de la OMS y de 2.7 (IC 95% 1.2-6.2) para el criterio del NCEP. El riesgo relativo de tener DM tipo 2 es de 7.1 (IC 95% 4-12) para la definición de la OMS y de 5.9 (IC 95% 3.5-11) para el criterio del NCEP. La definición de la OMS tiene un valor predictivo mayor. Esta característica se debe a la inclusión del

requisito de demostrar la presencia de resistencia a la insulina en personas sin diabetes. Al agregar este componente a la definición del NCEP, el poder predictivo se iguala⁵.

Según la encuesta nacional de enfermedades crónicas (ENSA) la prevalencia en México ajustada por edad (n= 2 158) fue de 13.61% con la definición de la OMS y de 26.6% con los criterios del NCEP. Al aplicar estos datos en la distribución de la población encontrada del censo del año 2000, más de 6.7 y 14.3 millones de adultos en México podrían estar afectados, respectivamente⁵.

Hasta el momento no existe información en la literatura internacional, acerca de la prevalencia de síndrome metabólico en mujeres con ST, sin embargo, existe poca información en esta población en relación a cada uno de los componentes que definen al síndrome metabólico, por lo anterior se describen algunas características de los componentes del síndrome metabólico en las mujeres con ST.

Hipertensión arterial.

En mujeres con ST del 23 al 40% tienen algún tipo de malformación cardíaca congénita. Las complicaciones cardiovasculares ocurren entre el 10 al 44% y son la principal causa de mortalidad asociadas con ST siendo las lesiones de corazón izquierdo y aórticas las más importantes. La malformación más frecuente es la válvula aórtica bicúspide, otras son la dilatación aórtica y las anomalías del corazón izquierdo, que predisponen a endocarditis infecciosa. La dilatación aórtica y la disección presentan especial atención por su frecuencia en ST (8-28%) y el riesgo de muerte súbita^{2, 3, 7}.

Las pacientes con ST tienen un riesgo 3 veces mayor de hipertensión arterial que las pacientes sanas y sólo un 20% se ha probado que sea secundario a causas renales o cardíacas^{3, 8}. En los últimos años, se ha implementado el término cronobiología de la hipertensión, es bien sabido que la presión arterial tiene una caída nocturna, situación que se ve perdida en algunos pacientes con hipertensión y que representa un factor de

riesgo cardiovascular independiente⁹. En un estudio de mujeres con ST, en donde se monitoreo la presión arterial con holter, se encontró perdida la cronobiología de la presión arterial específicamente la presión diastólica fue mayor durante la noche⁸.

Lípidos

La aterosclerosis juega un papel central en las primeras tres causas de muerte en México. Las dislipidemias son enfermedades asintomáticas, detectadas por concentraciones sanguíneas anormales de colesterol, colesterol de baja densidad (C-LDL), colesterol de alta densidad C-HDL y triglicéridos¹⁰. En mujeres con ST poco se ha escrito de dislipidemias, se menciona que la prevalencia de hipertrigliceridemia es similar en las mujeres con ST y falla ovárica temprana, sin embargo no se especifica la prevalencia exacta¹¹.

Diabetes Mellitus.

En México la prevalencia de DM en los adultos a nivel nacional fue del 7%¹². La primera causa de mortalidad en mujeres mexicanas de 45 a 64 años es la DM tipo 2^{4,13}.

La DM y la intolerancia a la glucosa, se asocian a un aumento de 3 y 1.5 veces en la probabilidad de aparición de una enfermedad cardiovascular, respectivamente. Sabemos que la hipertrigliceridemia, C-HDL bajo, hipertensión y obesidad, generalmente preceden a la DM^{14,15}.

En pacientes con ST se ha encontrado, perdida la primera fase de secreción de insulina, se ha atribuido este hallazgo como una de las posibles causas en el desarrollo de la diabetes. La ausencia de esta primera fase es responsable de la ausencia en la supresión de producción hepática de la glucosa, que puede contribuir a la intolerancia de la glucosa. Así mismo, la glucosa a 2 horas, se encontró más elevada, comparada con el grupo control. Sin embargo es importante señalar que en este ensayo clínico el índice de masa corporal (IMC) promedio de las pacientes con ST fue de 26.6 +/- 4.6 kg/m²,

mientras que el IMC promedio de las pacientes control fue de $23.8 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$ ¹⁶. En otro estudio se observó que las concentraciones de glucosa en ayunas en mujeres con ST, se encontraban discretamente más bajas que en las pacientes con falla ovárica temprana, sin embargo la glucosa pos carga a 2 horas fue mayor en las pacientes con ST, encontrándose intolerancia a la glucosa en el 36%, definido por una glucosa pos carga a 2 horas, de más de 140 mg/dl, y en el 12% se encontró DM con una glucosa pos carga a 2 horas mayor a 200 mg/dl. Cabe resaltar que las pacientes con ST tenían un IMC de $22 \pm 2 \text{ kg/m}^2$. Por tal motivo se ha sugerido que la pérdida de la fase temprana en la secreción de insulina representa un defecto temprano en la célula B. A pesar de esta alteración, las concentraciones de glucosa en ayuno, insulina y el HOMA-R se encuentran en rangos de normalidad en las pacientes con síndrome de Turner¹¹.

Actualmente el uso de hormona de crecimiento como tratamiento de talla baja en las pacientes con ST es cada vez más frecuente, esto contribuye resistencia a la insulina e hiperglucemia¹⁷.

Sobrepeso y obesidad.

La encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) 2006, encontró que alrededor del 34.5% de las mujeres mayores de 20 años tiene obesidad. Este incremento porcentual debe tomarse en consideración sobre todo debido a que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedades crónicas, incluyendo las cardiovasculares, diabetes y cáncer¹⁸.

Actualmente se considera al tejido adiposo como un órgano endocrino activo. El tejido adiposo libera muchos factores incluyendo citocinas y mediadores inflamatorios como el inhibidor del activador del plasminógeno tipo I, ácidos grasos, leptina, resistina y adiponectina¹⁹.

En varios estudios previamente citados, las mujeres con ST parecen tener mayor IMC, el cociente de la cintura/cadera, la circunferencia absoluta de la cintura, por lo que se concluye que predomina la obesidad central comparado con mujeres normales y/o con falla ovárica prematura. El cociente de la cintura/cadera, que se ha utilizado como marcador de la obesidad y del riesgo cardiovascular en la población en general, parece ser un índice pobre de la obesidad en ST. La circunferencia de la cintura y el IMC parecen ser los mejores marcadores de obesidad y riesgo cardiovascular en las mujeres con ST¹⁵.

La evidencia en mujeres con ST, para resistencia a la insulina es poco convincente cuando está basado en determinaciones de insulina en ayuno. Además, esto parece ser una discrepancia entre las concentraciones de leptina, que son más bajas de lo esperado para el grado de adiposidad. Una hipótesis para explicar las concentraciones bajas de la insulina y de leptina en el contexto de obesidad sería que existe un defecto en la secreción de insulina lo que a su vez produce concentraciones bajas de leptina¹¹.

MATERIAL Y MÉTODOS

1) Objetivo General:

- a) Determinar la prevalencia del síndrome metabólico al utilizar los criterios del ATP III y de la OMS en pacientes Mexicanas con síndrome de Turner tratadas en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”, del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, en México, DF.

2) Diseño del estudio:

- a) Es un estudio Prospectivo, observacional, descriptivo, transversal y abierto.

3) Universo de trabajo:

- a) La muestra por conveniencia fue de 30 pacientes con diagnóstico clínico y genético de síndrome de Turner, reclutadas en la clínica de Gónadas del Departamento de Endocrinología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”, del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, en México, DF.

4) Selección de la muestra:

- a) Se incluyeron a los pacientes con los siguientes criterios.
 - i) Afiliados (o derechohabiente) al Instituto Mexicano del Seguro Social, que cuenten con expediente clínico.
 - ii) Pacientes con diagnóstico clínico y genético de síndrome de Turner.
 - iii) Pacientes que firmaron la carta de consentimiento informado.

- iv) Pacientes con hipotiroidismo primario bien sustituido (TSH entre 0.5 – 2.5 mUI/ml).
- b) No se incluyeron a pacientes con los siguientes criterios.
 - i) Pacientes con diagnostico incompleto.
 - ii) Pacientes con hipotiroidismo primario mal sustituido (TSH > 4 mUI/ml).
 - iii) Pacientes que tomen algún fármaco que altere el metabolismo de la glucosa o lípidos. Como inhibidores de las proteasas, glucocorticoides, difenilhidantoína.
- c) No se excluyó a ningún paciente del estudio.

5) **Descripción general del estudio:** Una vez aceptado por el comité local de investigación, las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron citadas en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”. Un día previo a su cita la paciente recolectó la orina de 24 horas y acudió con un ayuno de 12 horas para realizarse los estudios, firmaron la carta de consentimiento informado y se les realizó las mediciones de talla, peso, cintura, presión arterial e índice de masa corporal. Para la medición de talla, peso y cintura, se solicitó a la paciente que se retirara su ropa, incluyendo zapatos y calcetines, únicamente podrá quedarse con ropa interior y una bata que se le proporcione. Se colocó en la báscula a la paciente y se determinó el peso en kilogramos utilizando un decimal, se colocó la rama horizontal del estadiómetro hasta tocar el vértice de la cabeza, y se reportó la talla en metros utilizando un decimal. El perímetro de la cintura se midió con cinta métrica flexible pero inextensible de 2 metros de largo, y de 0.5 centímetros de ancho. La presión arterial se determinó con la paciente sentada y quieta al

menos 5 minutos antes de la medición de la presión arterial y se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio. Para los estudios bioquímicos, se canalizaron a las pacientes con un miniset del número 19, y se tomaron 10 ml de sangre y se distribuyeron en 2 tubos (5 ml cada uno) para cuantificar el colesterol, triglicéridos, C-HDL, C-LDL, glucosa e insulina, posteriormente, a todas las participantes se les administró una carga de glucosa con 75 gramos por vía oral, para cuantificar a los 120 min los niveles de insulina y glucosa. Una vez obtenidas las muestras, una de las muestras se envió al laboratorio central del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”, y la muestra para cuantificar insulina fue centrifugada a 3000 rpm, en una centrifuga marca Tol, durante 5 minutos, el suero obtenido se separó por decantación, y se envió a medicina nuclear para su proceso en esta misma unidad. Una vez obtenidos los resultados se determinó si la paciente tuvo intolerancia a carbohidratos, con los siguientes criterios; glucosa en ayunas fue > 100 mg/dl y <126 mg/dl o bien los resultados de la curva de tolerancia a la glucosa (glucosa pos carga > 140 mg/dl y <200 mg/dl). Se utilizó el HOMA, para definir resistencia a la insulina con la siguiente fórmula: $HOMA = \frac{\text{Glucosa en ayuno (mg/dl)} \times \text{insulina en ayuno}}{405}$ si esta es mayor de 2.5 se estableció resistencia a la insulina. Una vez que se reportaron los resultados de los estudios de laboratorio y los datos de la exploración física se aplicaron los criterios de la OMS y del ATP III (tablas 1 y 2) para determinar la prevalencia de síndrome metabólico en la población de síndrome de Turner de este hospital. Los datos se documentaron en la hoja de recolección de datos.

6) **Análisis estadístico:** Se utilizó un análisis univariado: medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana y desviación estándar) para describir las variables cuantitativas y frecuencias simples.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes con diagnóstico clínico y genético de síndrome de Turner, el cariotipo de las pacientes fue monosomía 45X0 en el 73.3% (n= 22), isocromosoma en el 3.3% (n= 1) y mosaico en el 23.4% (n= 7) **figura 1**. La edad media de las pacientes fue 26.4 años (16 – 56 años), la talla media fue de 1.39 metros (1.3 – 1.55 metros), la edad media al momento del diagnóstico fue a los 12.2 años (al nacimiento – 27 años), **tabla 3**. La causa por la que buscaron atención médica estas pacientes fueron: talla baja en el 40% (n= 12), amenorrea primaria en el 33.4% (n= 10), hipogonadismo hipergonadotrófico en el 6.7% (n= 2), hipotiroidismo en el 3.3% (n= 1), otitis media de repetición en el 3.3% (n= 1) y el 13.4% restante (n= 4) se estableció el diagnóstico al nacimiento, sin embargo los familiares no supieron explicar el signo clínico que condujo a la sospecha clínica. **Figura 2**.

Una vez que se evaluaron las siguientes características: Edad, peso, talla, índice de masa corporal, cintura, cadera, tensión arterial, así como los parámetros bioquímicos, se aplicaron los criterios de la OMS y ATP III (tabla 1 y 2), para determinar la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con síndrome de Turner. Basándonos en lo anterior, encontramos los siguientes hallazgos:

1. Al utilizar los criterios de la OMS se encontró que el 16.6% (n= 5) de los pacientes tienen síndrome metabólico, en orden de frecuencia del 16.6% de estas pacientes el 80% (n= 4) presentó resistencia a la insulina con un HOMA-R >2.5, un 20% (n= 1) mostró glucosa en ayunas y poscarga en rangos de normalidad, sin embargo el HOMA-R fue de 5.91, se diagnóstico Diabetes Mellitus en el 20% (n= 1), intolerancia a la Glucosa por glucosa de

ayuno > 100 mg/dl en el 20% (n= 1) y por glucosa poscarga > 140 mg/dl en 20% (n= 1), y el otro 20% (n= 1) mostró intolerancia a la glucosa tanto por glucosa en ayunas como por glucosa poscarga, **figura 3**. Otros de los criterios para síndrome metabólico de este 16.6% fueron en orden de frecuencia relación cintura/cadera > 85 en el 100% (n= 5), el 60% (n= 3) tuvo un IMC > 30 kg/m², cabe mencionar que el 20% (n= 1) tuvo un IMC 18.86 kg/m², la microalbuminuria se observó en el 60% (n= 3), la hipertrigliceridemia se observó en el 60% (n= 3), Hipertensión arterial > 140/90 mmHg se observó en el 40% (n= 2), **figura 4**. Al analizar de manera independiente cada uno de los criterios que utiliza la OMS para definir síndrome metabólico se encontró en las pacientes con síndrome de Turner lo siguiente: intolerancia a carbohidratos en el 36.6% (n= 11) de los cuales el 13.3% se estableció el diagnóstico con la glucosa poscarga, el 10% con la glucosa en ayunas y el otro 13.3% tanto por glucosa de ayunas y glucosa poscarga de glucosa, al 3.3% (n= 1) se le diagnosticó Diabetes Mellitus por glucosa poscarga > 200 mg/dl, **figura 5**. Se encontró resistencia a la insulina en el 40% (n= 12) de las pacientes al utilizar el HOMA-R >2.5, en el 20% (n= 6) al utilizar la insulina de 2 horas poscarga > 130 mU/ml, en el 6.7% (n= 2) al utilizar la insulina de ayuno > 22.5 mU/ml, **figura 6**. Debido a que la resistencia a la insulina es una característica frecuente en las mujeres con síndrome de Turner, nosotros encontramos que del 40% mostró HOMA-R > 2.5 el 16.7% (n= 5) tenían la glucosa en ayuno y poscarga dentro de parámetros de normalidad, un 10% (n= 3) mostró glucosa poscarga normal, el 3.3% (n= 1) mostró glucosa en ayuno normal, y el otro 10% (n= 3) mostró ambas glucosas alteradas, **figura 7**. La relación cintura/cadera > 0.85 se

encontró en el 93.3% (n= 28), un IMC > 30 kg/m² se encontró en el 36.7% (n= 12), Microalbuminuria > 30 microgramos/24 hrs se encontró en el 30% (n= 10), Triglicéridos > 150 mg/dl se encontró en el 26.7% (n= 9), Hipertensión Arterial > 140/90 mmHg se encontró en el 10% (n= 3), no se encontró C - HDL < 40 mg/dl, figura 8.

2. Al utilizar los criterios del ATP III se encontró que el 10% (n= 3) de las pacientes tienen síndrome metabólico, y el 100% (n= 3) presentó hipertensión arterial > 130/85 mmHg, las tres pacientes completaron dos criterios más para definir síndrome metabólico, hipertrigliceridemia + obesidad, glucosa en ayuno alterada + obesidad y la otra paciente mostro glucosa en ayuno alterada + hipertrigliceridemia. Es importante señalar que el 46.7% (n= 14) de las pacientes con síndrome de Turner tuvieron una cintura > 88 cm.

En la **tabla 4** se resumen los resultados de las características clínicas y bioquímicas de las pacientes con síndrome de Turner.

DISCUSIÓN

En México el síndrome metabólico es el principal problema de salud. Sus dos complicaciones principales; la cardiopatía isquémica y la DM tipo 2, son las dos causas de muerte más frecuentes en México desde el año 2000⁴.

En mujeres con síndrome de Turner la principal causa de mortalidad descrita en la literatura internacional son las enfermedades cardiovasculares y endocrinas, específicamente la DM tipo 2³. La primer diferencia que encontramos en nuestro estudio, fue la prevalencia del 73.3% de monosomía 45X0, mayor a lo reportado en la literatura internacional que va del 50 – 60%¹. Este es el primer estudio en reportar la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes mexicanas con síndrome de Turner, se encontró en nuestro estudio una prevalencia de síndrome metabólico del 10% al utilizar los criterios del ATP III, esta prevalencia fue menor a lo reportado en la encuesta nacional de enfermedades crónicas ajustada por edad (n= 2 158), que fue del 26.6%, en cambio al utilizar los criterios de la OMS la prevalencia en nuestro estudio fue del 16.6% mayor a lo reportado en el ENSA 2000, que fue del 13.6%. Esta diferencia puede explicarse a la inclusión del requisito de demostrar la presencia de resistencia a la insulina en personas sin diabetes en los criterios de la OMS, el riesgo relativo de tener DM tipo 2 es de 7.1 (IC 95% 4-12) para la definición de la OMS y de 5.9 (IC 95% 3.5-11) para el criterio del ATP III⁵.

Nuestros resultados confirman la adiposidad central en mujeres con síndrome de Turner, la media de la cintura fue de 87.6 cm, una media del IMC 27.7 kg/m², una media de la relación cintura/cadera 0.93, en sentido estricto el ATP III establece como criterio una cintura > 88 cm, sin embargo en la población mexicana se ha establecido como criterio según la Federación internacional de Diabetes una cintura > 80 cm y en cuanto al IMC la norma oficial mexicana define obesidad ajustada talla baja con un IMC > 27 kg/m²(20). Al tomar en cuenta estas consideraciones el 80% (n= 24) de las pacientes tiene obesidad central definida por una cintura > 80 cm, mientras que el 43.3% (n= 13) tiene obesidad definida por un IMC > 27 kg/m². En cuanto al criterio establecido por la OMS para definir obesidad en base a la relación cintura/cadera > 0.85, parece sobrestimar el problema ya que el 93.3% (n= 28) de las pacientes cumplieron este criterio, anteriormente se había descrito que esta relación no es un buen marcador para correlacionar con obesidad y algunos marcadores de inflamación¹¹. Por tanto el IMC

ajustado a la talla para definir obesidad parece ser un buen indicador para la mexicana con síndrome de Turner.

La resistencia a la insulina tiene un papel fundamental dentro de la fisiopatología de la resistencia a la insulina, se ha descrito en múltiples estudios en mujeres con síndrome de Turner un defecto en la secreción de insulina, específicamente se encuentra perdida la primera fase de secreción^{11, 16}. Contrario a lo publicado recientemente en donde se concluyó que el HOMA-R no es útil en mujeres con síndrome de Turner, a pesar de la adiposidad central de estas mujeres¹¹, en nuestro estudio encontramos que el 40% (n= 12) tiene resistencia a la insulina por HOMA-R, el 6.7% (n= 2) al utilizar el criterio de insulina de ayuno > 22.5 mU/ml recientemente se modificó este criterio por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología definiendo resistencia a la insulina con una insulina en ayuno > 12.5 mU/ml o bien con insulina de 2 horas poscarga > 130 mU/ml, con esta modificación la prevalencia se encontró en el 26.6% (n= 8) y en el 20% (n= 6) respectivamente. Al correlacionar los diferentes criterios para definir obesidad y resistencia a la insulina, en nuestro estudio encontramos que la obesidad ajustada talla baja con un IMC > 27 kg/m² parece ser un parámetro clínico útil para encontrar resistencia a la insulina por HOMA-R > 2.5, ya que del 100% (n= 13) de las mujeres Turner con obesidad, el 69.3% (n= 9) tuvieron resistencia a la insulina.

En cuanto al metabolismo de la glucosa, encontramos en nuestro estudio intolerancia a la glucosa en el 36.6% (n= 11) similar a lo reportado en la literatura internacional del 36%¹¹. En cuanto al diagnóstico de DM encontramos una prevalencia del 3.3% (n= 1), menor a lo reportado en el estudio anterior del 12%. Probablemente uno de los factores que influyeron en una prevalencia menor de DM fue la edad ya que la edad media de nuestra población fue 5 años menor (26.4 ± 9.13 Vs 31.4 ± 8.3). Los datos de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, permiten observar la importancia de realizar una curva de tolerancia oral a la glucosa con 75gr con determinación de glucosa e insulina tanto basal y 2 horas después de la carga de glucosa.

Con respecto al perfil de lípidos, la hipertrigliceridemia se encontró en el 26.7% (n= 9), algo importante de señalar es que el 96.7% (n= 29) tenía un C-HDL > 50 mg/dl, solo una paciente reporto C-HDL de 47.4 mg/dl. Por lo anterior, se concluye que la hiperalfalipoproteínaemia de alta densidad es una característica que se ha relacionado con la terapia estrógena que reciben las pacientes.

La hipertensión arterial se encontró en el 10% (n= 3) de nuestra población de estudio, solo una de las pacientes tiene el antecedente de coartación de aorta y nefrectomía izquierda por antecedente de riñón en herradura.

La microalbuminuria es un factor de riesgo cardiovascular independiente, en nuestro estudio encontramos al 30% (n= 9) con microalbuminuria. Cabe señalar que del total de las pacientes con microalbuminuria se encontró la coexistencia de otro criterio para síndrome metabólico en el siguiente orden de frecuencia: cintura > 80 cm o una relación cintura/cadera > 0.85 en el 77.7% (n= 7), hipertrigliceridemia en el 44.4% (n= 4), intolerancia a la glucosa en el 44.4% (n= 4), obesidad ajustada a la talla en el 33.3% (n= 3), resistencia a la insulina por HOMA-R en el 22.2% (n= 2), hipertensión arterial en el 22.2% (n= 2). El 55.6% (n= 5) se encontró un criterio, el 22.2% (n= 2) tres criterios y el otro 22.2% (n= 2) cuatro criterios asociados a la microalbuminuria.

En base a los datos previamente analizados podemos mencionar que en nuestro estudio el $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ parece ser un parámetro clínico útil para encontrar resistencia a la insulina por $HOMA-R > 2.5 \text{ kg/m}^2$, mientras que la cintura > 80 cm o una relación cintura/cadera > 0.85 parecen ser los mejores parámetros clínicos para encontrar en estas pacientes microalbuminuria.

CONCLUSIONES

En conclusión las mujeres con síndrome de Turner tienen varias características clínicas y bioquímicas del síndrome metabólico. El predominio de adiposidad central en estas pacientes es evidente. Teniendo en cuenta que la resistencia a la insulina es una alteración intrínseca en las pacientes con síndrome de Turner es importante buscar de manera intencionada las diversas características del síndrome metabólico. En múltiples estudios los criterios del ATP III ha mostrado ser una herramienta accesible y fácil para el médico, sin embargo en esta población parece no ser útil. Por otra parte los criterios de la OMS permiten detectar la resistencia a la insulina factor importante dentro de la fisiopatología del síndrome metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Sagi L, Zuckerman-Levin N, Gawlik A, Ghizzoni L, Buyukgebiz A, Rakover Y, et al.** Clinical Significance of the Parental Origin of the X Chromosome in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:846–52.
2. **Bondy CA. Turner Syndrome Consensus Study Group.** Clinical Practice Guideline Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10-25.
3. **Stochholm K, Juul S, Juel K, Weis-Naeraa R, Hojbjerg-Gravholt C.** Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3897-902.
4. **Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).** Causas de mortalidad en México.<http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/rutinas/ept.asp?t=mpob45&c=3222>. 09 de septiembre del 2008. 22:32 horas.
5. **Aguilar-Salinas C, Rojas R, Gómez-Pérez F, Franco A, Olaiz G, Rull J, et al.** El síndrome metabólico: un concepto en evolución. *Gac Méd Méx* 2004; 140:S41-S48.
6. **National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-258.

7. **Frías J, Davenport M.** *Committee on Genetics, and the Section on Endocrinology.* Health Supervision for Children with Turner Syndrome. *Pediatrics* 2002; 3:692-702.
8. **Højbjerg-Gravholt C, Weis-Naeraa R, Nyholm B, Ulrik-Gerdes L, Christiansen E, Schmitz O, et al.** Glucose Metabolism, Lipid Metabolism, and Cardiovascular Risk Factors in Adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care* 1998; 7:1062-70.
9. **Sánchez M, Guillén G.** Cronobiología, cronoterapia y riesgo cardiovascular. *Revista Clínica Española.* 2005; 205:283-6.
10. **Aguilar-Salinas C, Gómez-Pérez F, Lerman-Garber I, Vázquez-Chávez C, Pérez-Méndez O, Posadas-Romero C.** Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Endocrinología y Nutrición* 2004; 12:7-41.
11. **Ostberg JE, Hosseinzadeh-Attar MJ, Mohamed-Ali V, Conway G.** Adipokine dysregulation in Turner Syndrome: Comparison of circulating Interleukin-6 and leptin concentrations with measures of adiposity and C reactive protein. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2948-53.
12. **Rojas R, Palma O, Quintana I.** Adultos. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006; 75-82.
13. **Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).** Causas de mortalidad en mujeres menores de 65 años.
<http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/rutinas/ept.asp?t=mpob50&c=322>
7. 09 de septiembre del 2008. 22:34 horas.

14. **O'Donnell C, Elosua R.** Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del *Framingham Heart Study*. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:299-310.
15. **Smith SC Jr.** Multiple Risk Factors for Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2007; 3A:S3-S11.
16. **Bakalov V, Cooley M, Quon M, Luo M, Yanovski J, Nelson L, et al.** Impaired Insulin Secretion in the Turner Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3516-20.
17. **Montero P, Aguilar B, Costilla O.** Prevalencia de resistencia a la insulina medida por HOMA IR en pacientes con Síndrome de Turner en tratamiento con hormona de crecimiento biosintética en el Departamento de Endocrinología Pediátrica del Hospital General "Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza" . Libro de resúmenes del IX Congreso Anual de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica A.C. Puebla, Pue. Agosto 2008. Trabajo 8.
18. **Rodríguez J, Cuevas L, Shamah T.** Estado Nutricio. *ENSANUT* 2006. p. 85-89
19. **Kershaw EE, Flier JS.** Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-56.
20. **Secretaría de Salud.** Norma Oficial Mexicana para el manejo integral de la obesidad. PROY-NOM-008-SSA3-2006.

ANEXOS

Tabla 1. Definición de la Organización Mundial de la Salud del Síndrome Metabólico⁵.

- **Diabetes Mellitus tipo 2**
 - **Ayuno > 126 mg/dl**
 - **2 horas pos carga > 200 mg/dl**
- **Intolerancia a la glucosa**
 - **Ayuno > 100 y < 126 mg/dl**
 - **2 horas pos carga > 140 y < 200 mg/dl**
- **Resistencia a la insulina**
 - **Insulina de ayuno > percentila 75 de la población en estudio.**

Mas dos de los siguientes:

1. Hipertensión arterial > 140/90 mmHg

2. Hipertrigliceridemia >150 mg/dl y/o colesterol de alta densidad (C-HDL) < 35 mg/dl en hombres o < 40 en mujeres

3. Microalbuminuria > 20 microgramos/min

4. Obesidad: Índice de masa corporal (IMC) >29.9 kg/m² y/o relación cintura/cadera elevada (hombres >0.9, mujeres >0.85)

Tabla 2. Definición del Programa Nacional de Educación en Colesterol del

Síndrome Metabólico⁶.

Tres o más de las siguientes condiciones

Obesidad (Perímetro de cintura > 88 en mujeres y > 102 cm en hombres)

Hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl)

C-HDL bajo (< 40 mg/dl en hombres y < 50 en mujeres)

Hipertensión arterial (> 130/85 mmHg o diagnóstico previo)

Diabetes Mellitus o glucosa anormal de ayuno (> 100 mg/dl).

Fig. 1 Cariotipo

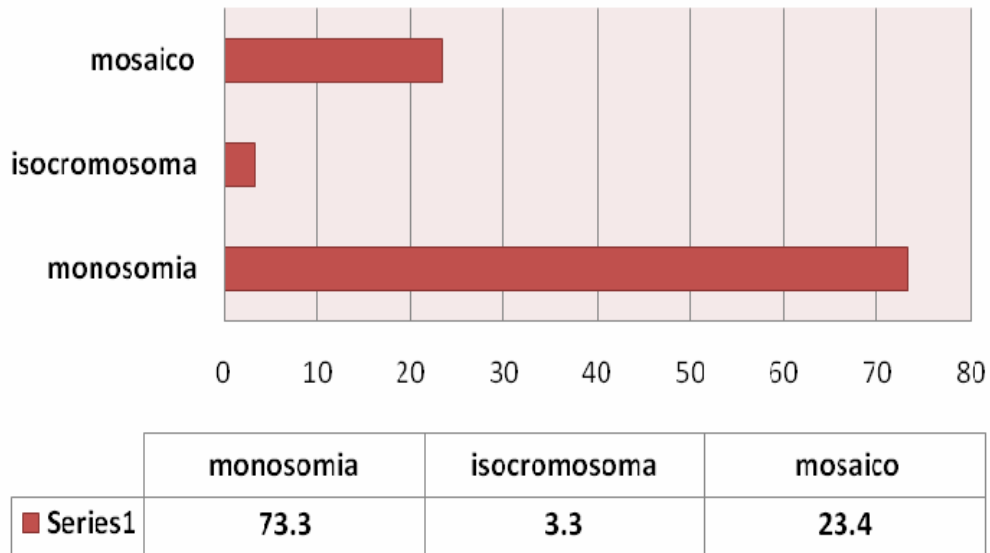


Tabla 3. Características Clínicas

n= 30

Variable	Media \pm DE	Mediana	Rango	Valor de p
Edad, años	26.4 \pm 9.13	24	16 - 56	P= 0.0003
Talla, cm	1.39 \pm 0.05	1.4	1.3 - 1.55	P= 0.3354
Edad al diagnóstico, años	12.26 \pm 7.28	14.0	0 - 27	P= 0.9385

Fig. 2. Motivo de atención médica

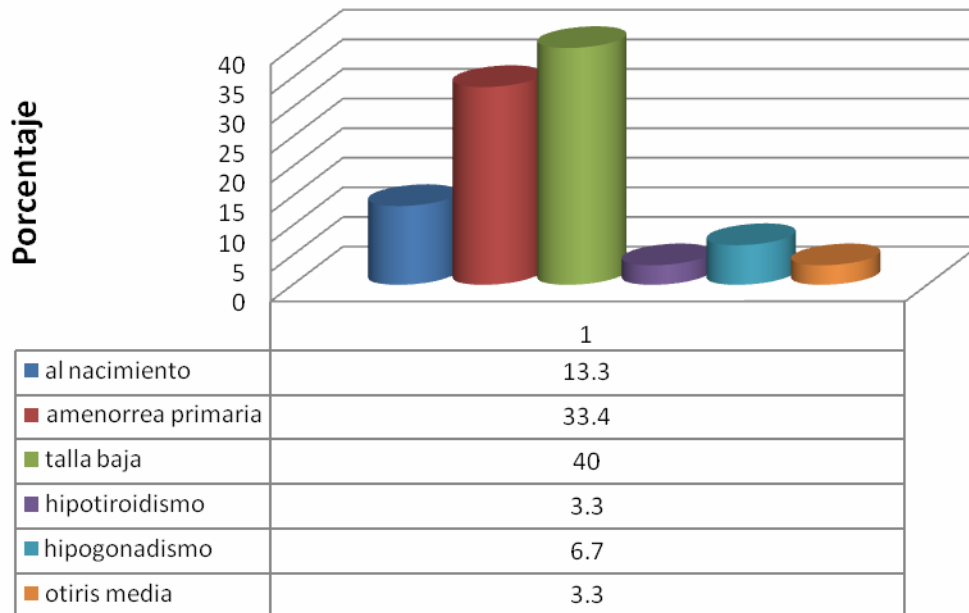


Fig. 3. Metabolismo de la Glucosa en pacientes con síndrome metabólico

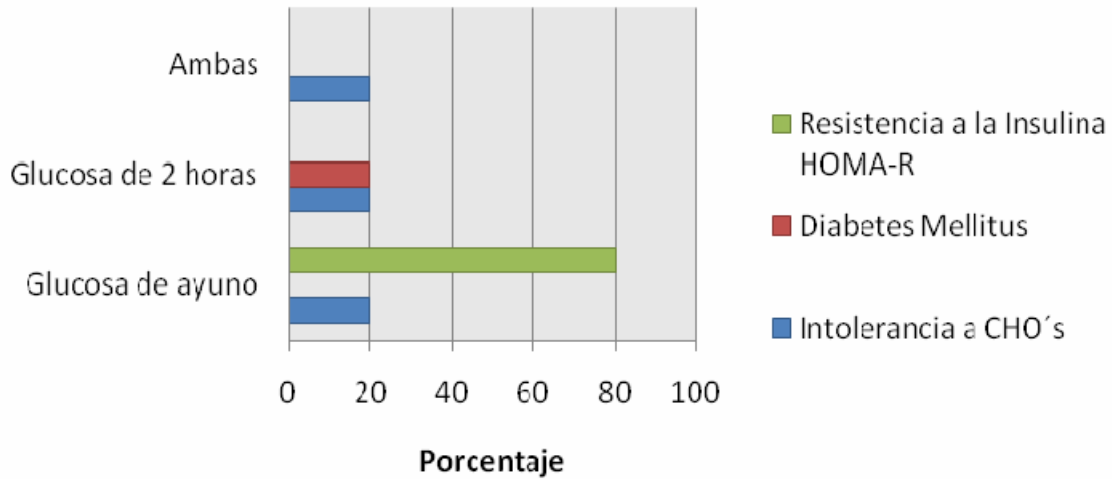


Fig. 4. Otros criterios para síndrome metabólico

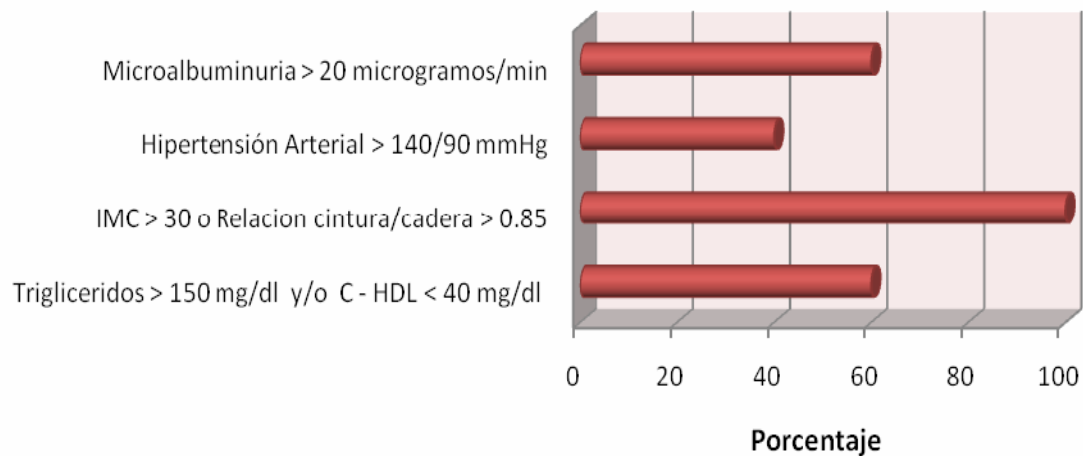


Fig. 5. Alteraciones en el metabolismo de la Glucosa

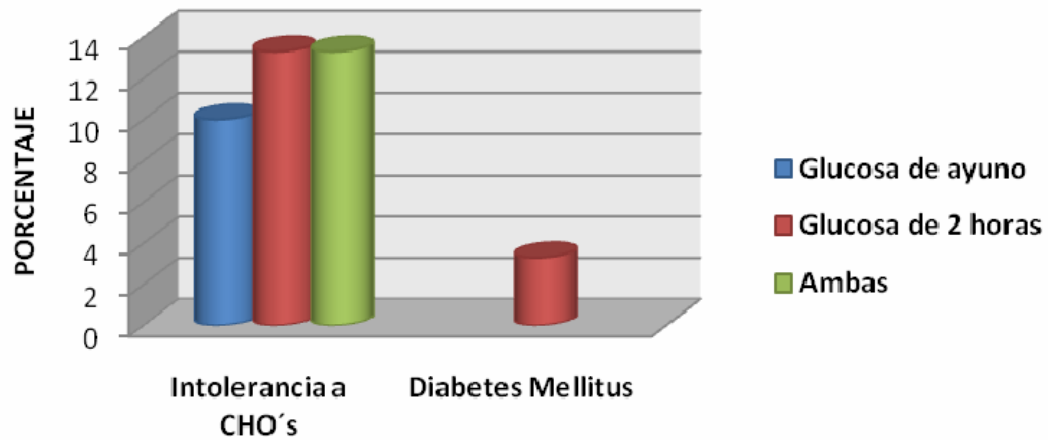


Fig. 6. Resistencia a la Insulina

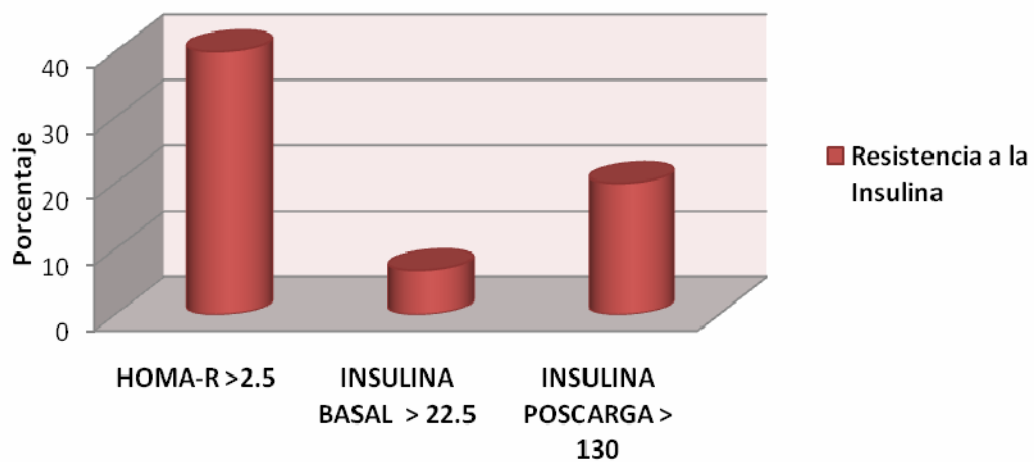


Fig. 7. HOMA-R > 2.5 y el metabolismo de la glucosa

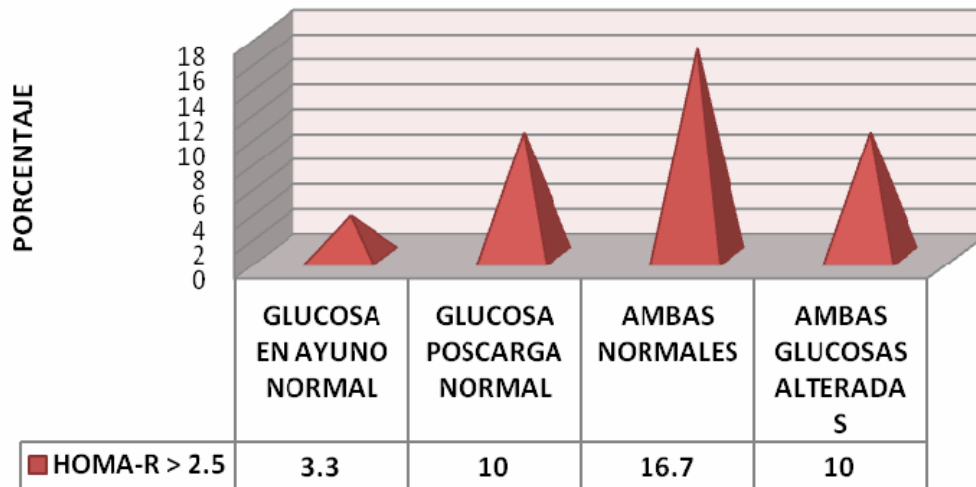


Fig. 8. Otros Criterios del síndrome metabólico

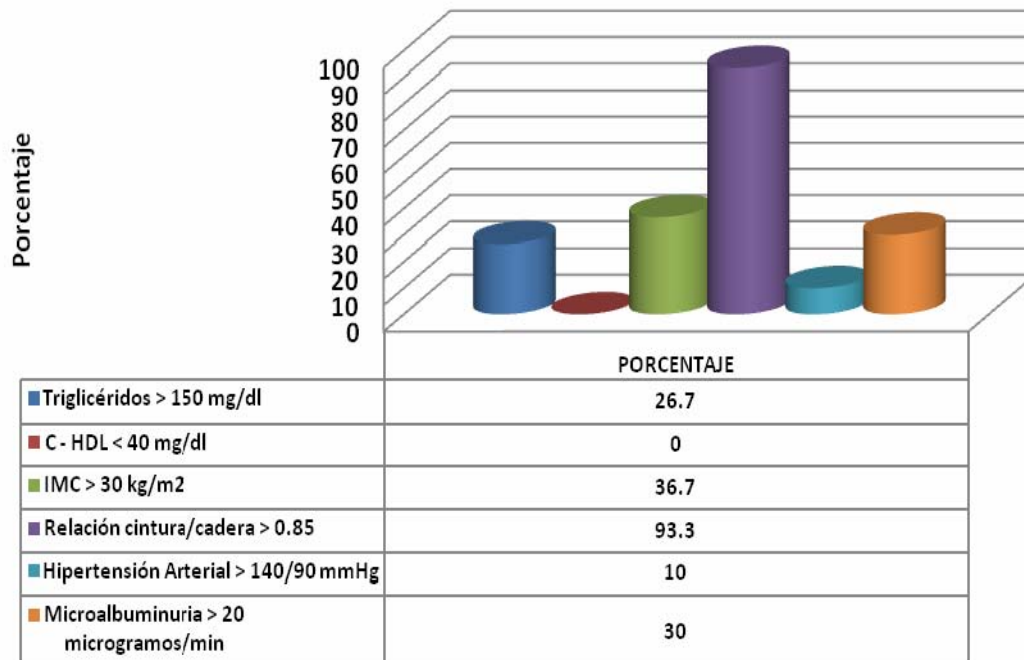


Tabla 6. Resultados de las características clínicas y bioquímicas

de las pacientes con síndrome de Turner.

n= 30

Variable	Rango	Media	mediana	Desviación estándar	Valor de p
Presión sistólica (mmHg)	80 - 140	105.9	103	15.1	P= 0.3571
Presión diastólica (mmHg)	58 - 92	70.2	69	10.6	P= 0.1367
Cintura (cm)	66 - 111	87.6	87.2	11.7	P= 0.8063
IMC (kg/m ²)	14.9 - 39.2	27.7	26.7	5.5	P= 0.8022
Relación cintura/cadera	0.82 - 1.07	0.93	0.93	0.04	P= 0.2331
Glucosa en ayunas (mg/dl)	71 - 120	94.9	94.5	9.8	P= 0.4671
Glucosa de 2 horas (mg/dl)	72 - 206	128.7	126	29.5	P= 0.4495
Insulina de ayunas (mUI/ml)	2.84 - 46.6	11.5	9.7	8.5	P< 0.0001
Insulina de 2 horas (mUI/ml)	19.3 - 300	95.3	88.7	67.3	P< 0.0001
HOMA-R	0.49 - 11.62	2.74	2.24	2.16	P< 0.0001
Triglicéridos (mg/dl)	53 - 258	122.8	114	51.02	P= 0.1411
C-HDL (mg/dl)	47.4 - 100.6	71.01	69.2	13.45	P= 0.4402