



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASOCIACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE 25-HIDROXIVITAMINA D
Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
TURNER

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA

P R E S E N T A:
Dra. Rocío Ramos Lira

TUTOR:

Dr. Dario Jorge Mario Molina Díaz

Ciudad de México, febrero 2017





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. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
Directora de enseñanza y desarrollo académico



DR. DARÍO JORGE MARIO MOLINA DIAZ
Asesor de tesis y metodológico

Investigador en Ciencias médicas y adscrito al servicio de endocrinología
pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA

A mis padres, éste logro es de ustedes, la constancia, dedicación y cariño que viene de ustedes.

A Diego por su apoyo incondicional.

Al Dr. Mario por no dejarme desistir, la excelencia es su directriz.

A los pacientes por dejarme aprender de ellos.

INDICE

Dedicatoria	3
Resumen	5
Introducción	6

	Pág.
I. Introducción	6
II Marco teórico	7
III Antecedentes	8
IV. Planteamiento del problema	17
V. Pregunta de investigación	19
VI Justificación	19
VII. Objetivos(general, específico)	19
VIII Métodos	20
IX Consideraciones éticas	21
X Plan de análisis estadístico	21
XI Descripción de variables	22
XII Resultados	25
XIII Discusión	26
XIV Conclusión	27
XV Limitación del estudio	27
XVI Cronograma de actividades	28
XVII Referencias bibliográficas	29
XVIII Anexos	31

RESUMEN

ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE 25-HIDROXIVITAMINA D Y DENSIDAD ÓSEA MINERAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER

Introducción

El síndrome de Turner (ST) es una cromosomopatía muy frecuente, debido a una monosomía parcial o total del cromosoma X, su incidencia es de aproximadamente 1: 2500-3000 recién nacidas, pero se ha demostrado una considerable pérdida de embriones y fetos 45X. El 50% de los pacientes presenta una monosomía pura del cromosoma X (45X), el 5-10% tiene isocromosoma X de brazos largos (46, XXqí) y la mayoría de los restantes mosaicismo de 45. El cuadro clínico es muy variable, ya que puede ser un fenotipo femenino normal hasta un hipogonadismo hipogonadotrópico. El dato clínico más frecuente es la talla baja (una talla por debajo de 2 desviaciones estándar de la talla blanco familiar); y una variedad de rasgos sindrómicos (*pteriium colli*, cabello de implantación posterior en M, boca de pez, etc.). El principal gen implicado en el crecimiento longitudinal se ha localizado en la región pseudoautosómica del cromosoma X (*PAR1*). Una de las alteraciones poco estudiadas en niñas es la densidad ósea mineral (DOM), ya probablemente exacerbada por la deficiencia de estrógenos secundaria a la disgenesia gonadal.

Justificación: Existen estudios que han demostrado una diferencia en la densidad ósea mineral en mujeres con y sin ST, sin embargo en la población mexicana hay datos insuficientes, por lo que este estudio será de utilidad para en un futuro implementar programas a nivel de salud pública para beneficiar a la población con ST insuficiente de 25-hidroxitamina D.

Objetivos: General: evaluar la asociación entre los niveles séricos de 25 hidroxivitamin D y la densidad ósea mineral en las niñas y adolescentes con ST.

Específicos: describir el estatus de los niveles de 25-hidroxitamina D y la densidad mineral ósea.

Material y métodos: Es un estudio transversal comparativo. Se incluyeron 29 niñas y adolescentes de 6 a 18 años con ST atendidos en la clínica de síndrome de Turner del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se realizó antropometría completa, medición de la presión arterial, con un ayuno de 12 hrs se determinó los niveles séricos de glucosa, perfil de lípidos y los niveles séricos de 25 hidroxivitamin D fueron a través de espectrofotometría de masas en tándem. Se utilizó un densitómetro de última generación General Electric modelo Discovery W(S/N 88130). Estadística descriptiva (medidas de dispersión y tendencia central, estadística inferencial (t de Student y X^2 , regresión logística)

Resultados: Del total de la población la media de edad fue 13.9 ± 4.6 años, El cariotipo predominante es la monosomía 45X con un 69% el estado nutricional fue en 79.3% con IMC normal para la edad. Los niveles séricos de 25 hidroxivitamin D 26.6 ± 9 ng/ml. La DOM total por Z score fue de -2.6 ± 1.25 . Los grupos de DMO normal y baja no mostraron diferencias significativas en edad, cariotipo y perfil metabólico. Los niveles de 25 OH vitamina D no mostraron diferencias significativas entre los grupos, sin embargo muestran un OR con cierta tendencia.

Discusión: Los niveles de vitamina D no me confieren mayor riesgo de fracturas por el riesgo de presentar osteopenia y osteoporosis debido a que no es el único factor de riesgo, siendo un proceso multifactorial, pero se debe tener en cuenta ya que múltiples estudios han evidenciado niveles no óptimos de esta vitamina por lo que es razonable pensar que con todas las consecuencias potenciales que la deficiencia puede generar a largo plazo de la vida, por lo que la prevención

Conclusión: En este estudio no se pudo evaluar la asociación de los niveles de Vitamina D con la densidad mineral ósea ya que el tamaño de la muestra fue pequeña por lo que se requiere continuar con el estudio con la finalidad de incluir más número de pacientes para determinar si existe o no asociación.

I.- INTRODUCCION

El síndrome de Turner (ST) es una de las cromosomopatías más comunes en la población, la cual tiene múltiples implicaciones en el desarrollo de individuo entre las principales: la limitación en el crecimiento, talla baja, deficiencia de estrógenos, la presencia de deformaciones óseas y características dismórficas; ^[1,2]La talla baja es una característica común del ST, la cual resulta de la haploinsuficiencia del gen *SHOX*, y se ha asociado también a desmineralización ósea que tiende a predominar en el hueso cortical; se sabe que la vitamina D está implicada en múltiples procesos fisiológicos desde el más conocido como lo es la mineralización ósea y el crecimiento, hasta como la respuesta inmune.

La deficiencia o insuficiencia de esta pro-hormona en los diferentes grupos de edad, incluyendo neonatos está relacionada con factores como la latitud geográfica, la estación del año, se ha informado una importante variación en las concentraciones por la exposición al sol.

En las pacientes con ST la deficiencia de vitamina D podría estar agravando aún más las condiciones asociadas a la alteración cromosómica, además existen múltiples mecanismos que desencadenarán fallas en la mineralización ósea, confiriendo un alto riesgo de desarrollar osteopenia, osteoporosis y fracturas en etapas tempranas, la participación de la vitamina D como determinante en la absorción de calcio, fósforo y función como coadyuvante en la mineralización, por lo que en estados de deficiencia o insuficiencia pudiera actuar como un factor de riesgo adicional para el desarrollo de osteoporosis.

II. MARCO TEÓRICO

Henry H. Turner describió en 1938 siete casos con el síndrome, caracterizado los rasgos clínicos característicos que consiste en infantilismo sexual, cuello alado y cubito valgo en mujeres adultas. Ullrich describió una niña de 8 años de edad con talla baja y muchas características fenotípicas comunes. El síndrome de Turner (ST) de Ullrich-Turner se emplea frecuentemente en Europa, pero pocas veces en EEUU. El trastorno se define como la combinación de la ausencia completa o parcial del segundo cromosoma X, con o sin mosaicismo.^[4]

El ST es causado por una deleción total o parcial del segundo cromosoma sexual, con o sin mosaicismo en las líneas celulares. La mitad de los pacientes con Síndrome de Turner (ST) tiene una dotación cromosómica 45, X. Aproximadamente 15% de las pacientes con mosaicismo de 45, X y una línea celular normal (45,X/46, XX) con menos frecuencia se presentan otros mosaicismos con isocromosomas, 45,X/46,X,i(Xq); con anillos, 45,X/46, X, r(X) o con fragmentos, 45,X/46 fra. El mosaicismo se detectó sobre todo cuando se estudia más de un tejido. El cromosoma X único de origen materno en cerca del 80% de las pacientes. 45, X. El mecanismo de pérdida cromosómica es desconocido y el riesgo del síndrome no aumenta con la edad materna. Los genes implicados en el fenotipo Turner son genes ligados al X que no se inactiva. Un locus principal implicado en el control del crecimiento longitudinal ha sido localizado en la región pseudoautosómica del cromosoma X (*PAR 1*). Se cree que *SHOX*, un gen de 170kb de ADN que contiene una secuencia homeobox de 170 kb de ADN en el *PAR1*, es importante en el control del crecimiento en las niñas con síndrome de Turner, síndrome de Leri-Weill y con poca frecuencia en pacientes con talla baja idiopática. Se postula de los genes que controlan la función ovárica normal se encuentran en Xp y quizá dos “supergenes” en Xq.^[4]

El ST se presenta en aproximadamente a/1.500-2500 recién nacidos vivos niñas haciendo de esta una de las condiciones genéticas más comunes de la práctica pediátrica^[1]. La frecuencia del cariotipo 45, X en el momento de la concepción es de cerca de 3%, pero el 99% de estos casos se produce un aborto espontáneo, siendo responsables del 5-10% de todos los abortos. El mosaicismo 45, X/46, XX) se produce en una proporción mayor de la encontrada en cualquier otro estado aneuploide, pero el mosaicismo Turner es infrecuente entre los abortos; estos hallazgos indican una supervivencia preferente en las formas de mosaicismo. En general el ST no se asocia a edad parental avanzada.^[5]

III. ANTECEDENTES

El ovario fetal normal contiene aproximadamente 7 millones de ovocitos, pero estos comienzan a desaparecer rápidamente tras el 5° mes de gestación. Al nacimiento existen 2 millones (1 millón de folículos activos); en la menarquia 400.000-500, 000; y en la menopausia persisten 10,000. En ausencia de un cromosoma X, este proceso se acelera casi todos los ovocitos han desaparecido a los 2 años de edad. En los fetos 45, X abortados, el número de células germinales primordiales en la cresta gonadal parece ser normal, sugiriendo que el proceso normal se acelera en las pacientes con síndrome de Turner. Finalmente los ovarios se describen “en cintilla” y contienen solo tejido conjuntivo, únicamente con la persistencia de algunas células germinales.

Existe una correlación entre la apariencia citogenética exacta y el fenotipo en ST. El cariotipo más frecuente es monosomía del X (45 X), en aproximadamente el 48% de los casos. Paciente con este cariotipo parecen afectadas de forma más severa clínicamente. Anomalías cardíacas y renales ocurren de formas más frecuente es este grupo. La monosomía del X resulta de la no disyunción por falla de las cromátides sexuales para separarse durante la meiosis en el gameto parental o en la etapa temprana de la división embrionaria; cuando ocurre en la etapa embrionaria usualmente da lugar a mosaicismos. El espectro clínico del mosaicismo 45X/46 XX es muy amplio puede variar desde casos con características típicas de ST a casos donde el síndrome no se diagnostica por ausencia de las mismas presentan gónadas normales y talla normal. La diferencia en el patrón clínico puede estar relacionado al momento de la pérdida del cromosoma X y el tejido particular comprometido. La anomalía estructural más común es el isocromosoma Xq. Cerca del 18% de las pacientes con ST tienen un isocromosoma Xq (replicación del brazo largo en la replicación tardía del cromosoma X). Ellas exhiben muchos de los estigmas del ST 45X como talla baja e infantilismo sexual, pero son menos comunes la coartación de aorta y el cuello alado. Este sub-grupo el riesgo de autoinmunidad, particularmente tiroiditis y sordera incrementa.^[5]

Manifestaciones clínicas

Muchas pacientes con ST se reconocen al nacimiento debido al edema característico del dorso de las manos y los pies, y a los pliegues cutáneos laxos de la nuca. Son frecuentes el peso bajo al nacer y una longitud disminuida. Las manifestaciones clínicas en la infancia comprende la formación del cuello alado, la línea de implantación del pelo bajo en la nuca, la mandíbula pequeña, las orejas prominentes, el epicanto, el paladar ojival, el tórax ancho que produce la ilusión óptica de que los pezones están muy separados, el cubito valgo y

las unas hiperconvexas. El diagnóstico con frecuencia se sospecha por primera vez en la pubertad, cuando no se produce el desarrollo mamario. La talla baja, el hallazgo fundamental en virtualmente todas las niñas con síndrome de Turner, puede estar presente con apenas otras manifestaciones clínicas. La desaceleración del crecimiento lineal comienza en la lactancia y la primera infancia, y se vuelve progresivamente más pronunciada en la infancia tardía y en la adolescencia, hasta producir una talla significativamente baja en la edad adulta. La maduración sexual no se produce en la edad esperada. Entre las pacientes con síndrome de Turner no tratado, la talla adulta media es 143-144 cm en EEUU y la mayor parte del norte de Europa, 140 cm y 147 cm en países escandinavos. La altura tiene una buena correlación con la talla media de los padres. Se han desarrollado curvas específicas de crecimiento para la talla de las niñas con ST.

Uno de los hallazgos más típicos en el periodo neonatal es la presencia de linfedema, consecuencia de una alteración en el drenaje linfático, que repercute en el desarrollo de otras alteraciones como el cuello alado que tiene su origen en un higroma quístico. La reabsorción del mismo lugar da lugar a los característicos pliegues cutáneos del cuello, así como a la implantación baja del cabello y el despegamiento de los pabellones auriculares. En la piel son frecuentes los nevos. [6]

Son frecuentes los defectos cardíacos asociados. En las niñas con ST las consecuencias amenazantes para la vida asociadas con la haploinsuficiencia del cromosoma X implican al sistema cardiovascular. Existe un riesgo 4-5 veces mayor la mortalidad prematura secundaria a enfermedades cardíacas congénitas y a enfermedad coronaria prematura en mujeres adultas con ST.

La talla baja en el ST es una de las características clínicas más frecuentes. La evidencia muestra que la mayoría del déficit de talla se relaciona a la haploinsuficiencia de *SHOX* (short-stature-homeobox-containing gene)^[2]. Homeobox es una secuencia de 180 pares de bases de DNA que codifica una región génica de unión a DNA de 60 aminoácidos llamada homeodominio. *SHOX* se localiza en la región pseudoautosómica 1 (*PAR1*), un segmento de DNA con cerca de 170 kb, a 500kb de los telómeros y situada al final del brazo corto de X y Y.

Aunque un cromosoma X se inactiva normalmente en las mujeres, muchos genes del X inactivo escapan a la inactivación. El gen *SHOX* es uno de estos, siendo heredado como 2 copias funcionales, 1 de cada uno de los padres. La pérdida de estos genes puede causar algunas de las alteraciones en el ST. El funcionamiento de *SHOX* es dosis dependiente;

esto quiere decir que la pérdida de la función o mutación de 1 alelo de *SHOX* (haploinsuficiencia), tiene como resultado alteración del crecimiento.

Al verse afectado este gen tenemos como respuesta una talla adulta promedio 20 cm más corta que la talla baja blanco. ^[2]Entre las funciones del *SHOX* es la de actuar como regulador de la transcripción y controlador en el proceso de desarrollo. Las niñas con ST tiene un patrón característico que se ve reflejado desde la etapa fetal como restricción el crecimiento intrauterino, seguido de un crecimiento lento durante la infancia, falla para crecer en la niñez y ausencia del estirón en la etapa puberal.

El gen *SHOX* codifica un factor de transcripción homeodominio que se expresa en la vida fetal en el tejido óseo en desarrollo localizado en el humero distal, muñeca y huesos similares en el miembro inferior, primer y segundo arcos faríngeos. La proteína se expresa específicamente en la placa de crecimiento de los condrocitos hipertróficos y parece tener un papel en la regulación de la diferenciación y proliferación de estas células.^[7]

La localización de *SHOX* y su expresión durante la embriogénesis se correlaciona con muchas de las anomalías esqueléticas encontradas en estos pacientes ^[6]El crecimiento desproporcionado causa que muchas de las niñas con ST tengan una apariencia fornida, baja, cuerpo ancho, manos y pies grandes. ^[8]Se dice que el gen *SHOX* está implicado en la morfología ósea. Este gen está implicado en la regulación de la expresión del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR3*), relacionado con el crecimiento y desarrollo de tejidos demostrado in vivo e in vitro.

Las anomalías corporales relacionadas con el crecimiento desde la etapa embrionaria; pueden estar o no presentes, por las implicaciones del *SHOX* en el desarrollo y crecimiento fetales. En individuos sanos, la represión dependiente de *SHOX* generalmente resulta en una menor expresión de *FGFR3* en los segmentos mesomelicos comparado con los segmentos rizomelicos donde la expresión de *SHOX* es más débil. Consecuentemente de deficiencia de *SHOX* puede crear una expresión relativamente incrementada de *FGFR3* en ulna y radio así como tibia y fíbula, acelerando la fusión de las placas de crecimiento y causando acortamiento de los huesos. Secundario a esta alteración se describe en el fenotipo de ST (subluxación de la ulna, cubitus valgus, genu valgu, etc.). La escoliosis presente hasta en el 10-20% de las niñas afectadas. La expresión de *SHOX* desde la semana 6 de gestación en los arcos faríngeos primero y segundo que se desarrollaran para formar el maxilar, la mandíbula, huesos del oído, así como estructuras musculares; hacen que se produzca en pacientes con ST característicos como: paladar alto, orejas

prominentes, otitis media crónica, sensibilidad aumentada al ruidos, problemas de la succión, alimentación y articulación.^[7,9]

La localización del *SHOX* y su expresión durante la embriogénesis se correlacionan con las anomalías esqueléticas que se encuentran en pacientes con ST; estas anomalías esqueléticas van más allá del pobre crecimiento lineal. Estos cambios hace que las niñas con ST tengan una apariencia fornida y corta; con un cuerpo ancho y manos relativamente grandes. (2,8)

El adicionar un factor que determine también un pobre crecimiento longitudinal como es el déficit de la vitamina D comprometería más el crecimiento lineal, así como el riesgo de presentar osteopenia u osteoporosis.

La formación del tejido ósea y la determinación de hueso se definen principalmente durante la infancia y la adolescencia. Aproximadamente el 90% de la masa ósea del adulto se adquiere en las primeras dos décadas de la vida, por lo que es importante prevenir los factores de riesgo en el desarrollo de osteoporosis en estas edades. Los estrógenos juegan un papel importante en la adquisición de la masa ósea durante la adolescencia.

Casi todos los cariotipos asociados con ST son monosomias y se manifiestan por la haploinsuficiencia del gen *SHOX*, resultando en una baja producción de la proteína reguladora homeobox que regula el desarrollo y el crecimiento del hueso. La patogénesis es aún incierta, pero se podría explicar por un defecto intrínseco del hueso, la deficiencia de estrógenos.

En el ST tienen una selectiva deficiencia de mineralización a nivel del hueso cortical. Las niñas tienen una densidad ósea mineral disminuida en los dos tipos del hueso; trabecular por deficiencia de estrógenos y el cortical por un defecto intrínseco del hueso, característico en niñas con ST. El estudio que ha sido ampliamente estudiado y utilizado para la evaluación es la densitometría de rayos x de energía dual (DEXA), y los sitios que son predominantemente estudiados evidenciándose osteopenia y osteoporosis son el cuello femoral y tercio proximal del radio.

A pesar de muchos usos potenciales de DEXA, ha habido relativamente poco escrito con respecto a las indicaciones de la DEXA en niños. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica ha sugerido que cualquier niño está siendo tratado o considerado para el tratamiento de la osteoporosis debe someterse a un examen de DXA. La Fundación nacional de la Osteoporosis enumera las siguientes indicaciones para DXA en niños: los esteroides sistémicos a largo plazo, condiciones inflamatorias crónicas, hipogonadismo,

inmovilización prolongada, la osteogénesis imperfecta, la osteoporosis idiopática juvenil, fracturas recurrentes de bajo trauma y la osteopenia evidentes en las radiografías. Es importante señalar que DXA sería inapropiado para el dolor esquelético, las enfermedades crónicas y las fracturas traumáticas sin que ninguno de los factores de riesgo adicionales enumerados anteriormente. Los Institutos Nacionales de Salud recomiendan un examen DXA base de referencia para pacientes en los que se utilizan corticosteroides sistémicos durante más de 2 meses o que están en riesgo significativo de fractura por osteoporosis. Estas directrices también son sugeridas por el Colegio Americano de Reumatología. El Colegio Americano de Radiología ha enumerado a la columna lumbar y la cadera como muy apropiado para los pacientes pediátricos con un factor de riesgo significativo para la osteoporosis.

Para la realización del diagnóstico de osteoporosis en ST se ha utilizado DEXA, actualmente se prefiere calcular la densidad mineral ósea, las recomendación de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica establece que en la edad pediátrica es de mayor utilidad el cálculo de Z score, definiéndolo como la densidad ósea mineral disminuida para la edad con un Z score menor de 2.5, y los sitios principales son: la columna lumbar y densidad ósea total. No siendo de utilidad en los niños el cuello femoral.⁽¹⁸⁾ La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más común esto influenciado por indicadores antropométricos y fisiológicos, etc.; en la mujeres con ST este riesgo de presentarla aumenta por los alteraciones metabólicas, hormonales ya preexistentes, aunado a que unos de los factores más importantes para la mineralización ósea y formación se encuentra la vitamina D, es importante analizar la relación de estos factores como determinante de salud.

Vitamina D

Existen dos fuentes principales de vitamina D, la exposición al sol y los alimentos. La vitamina D₃ se sintetiza bajo la piel, esto con la influencia de la luz ultravioleta del sol, o de los alimentos, especialmente peces ricos en aceite.^[10] Posterior a la hidroxilación en el hígado a 25-hidroxi-vitamina D (25(OH) D) y en el riñón a 1,25-hidroxi-vitamina D (1,25(OH)₂D), el metabolismo activo entra a la célula, se une al receptor de la vitamina D y posteriormente a un gen de respuesta como el de la proteína ligadora de calcio. Posteriormente a la transcripción y traducción, la proteína se forma. La proteína ligadora de calcio permite la absorción de calcio en el intestino. La producción de 1,25 (OH)₂D es estimulada por la hormona paratiroidea (PTH) y disminuida por el calcio. Entre los factores de riesgo para la deficiencia de vitamina D se encuentra la prematuridad, la pigmentación

de la piel, baja exposición a la luz del sol, la obesidad, malabsorción y la edad avanzada. Los niveles de vitamina D en general dependen de la exposición a luz solar. Ya que menos del 10% de la vitamina D proviene de los alimentos. ^[11]Existen pocas fuentes de alimentarias de esta vitamina, por lo que generalmente no se obtiene de manera suficiente. Ambas fuentes se ven afectadas por los estilos de vida, el permanecer en sitios cerrados con limitada exposición al sol, uso de protectores solares y la ingesta insuficiente de alimentos ricos en esta vitamina, general una reducción en las concentraciones séricas. ^[12]

Los efectos de la 1,25(OH) D y el receptor de la vitamina D (VDR) abarcan numerosas funciones y sistemas. Se ha demostrado que a absorción activa de calcio, el crecimiento longitudinal del hueso y la actividad de osteoblastos y osteoclastos tanto 1,25 (OH) D y su receptor son esenciales. Por otro lado la mineralización ósea puede ocurrir por un ambiente con concentraciones altas de calcio, tanto por dosis elevadas de calcio oral como infusión de calcio.^[12] Una de las características en ST es la presencia de talla baja siendo este el motivo de consulta inicial. ^[1]Si bien está dicho que la pérdida de una de las copias de gen SHOX es responsable de más de 2/3 de talla baja en las paciente con ST, se debe considerar el factor como sería el déficit de vitamina D comprometiendo aún más la talla de estas pacientes.^[7]

Metabolismo de 25(OH) D.

Durante la exposición al sol, el 7-deshidro-colesterol 7dhc (provitamina D3), cuyo precursor inmediato en el colesterol, absorbe la radiación solar en ondas de energía ultravioleta B entre 290 y 350 nanómetros, provocando la transformación de la 7-DCH al general la ruptura del anillo B del pentanofenentreno del colesterol transformándolo en un esteroide (pre-hormona D3), a partir del colesterol situado en la grasa subcutánea. Las concentraciones séricas de 25(OH) D reflejan el resultado de la síntesis hepática y de la ingestión dietética, su medición es el estándar clínico con mayor sensibilidad diagnóstica, cuando llegamos a encontrar las concentraciones de 25(OH) D en plasma permanecen crónicamente por debajo de 20nmol/ml es el esqueleto el primer órgano que muestra signos de deficiencia. ^[13]

El 7—dehidrocolesterol (provitamina D) es una estructura rígida de anillos presente en la bicapa lipídica de la membrana plasmática de queratinocitos epidérmicos y fibroblastos dérmicos. La concentración más alta de la provitamina D se encuentra en el estrato basal y espinoso de la epidermis, por lo que estas capas tienen la capacidad más grande de síntesis de pre vitamina D. la vitamina D se isomeriza con la luz ultravioleta y es transferida al espacio extracelular y los capilares dérmicos, donde se une a la proteína ligadora de

vitamina D (DBP). Esta unión asegura la conversión eficiente de pre vitamina D a vitamina D al alterar el equilibrio hacia la vitamina D.^[14] El complejo DBP con vitamina D se transporta al hígado donde se hidroliza a 25(OH) D (calcitriol) aunque 25(OH) D es 2-3 veces más potente que la vitamina D, no es biológicamente activa a concentraciones fisiológicas. La 25(OH) D se libera a la circulación y es transportada al riñón única a DBP donde se 1-hidroxila a 1,25(OH) 2D y 24-hidroxila a 24,25-dihidroxi-vitamina D (24,25(OH) 2D ^[11]·1, 25 (OH) 2D (calcitriol) es la forma activa de vitamina D, mientras (24,25(OH) 2D tiene actividad fisiológica limitada, casi ninguna. receptores nucleares se encuentran en más de 30 ejidos. Se han identificado proteínas ligadoras de (24,25(OH) 2D en hueso en reparación y cartílago en sitios de fracturas. El metabolito activo 1,25(OH) 2D ingresa a la célula y se une al VDR. Este complejo forma un heterodímero con el receptor de retinoides y se une a elementos respondedores a vitamina D en un gen respondedor, como el de osteocalcina, proteína ligadora de calcio o la 24-hidroxilasa. Este proceso culmina con transcripción génica y finalmente la producción de proteínas. El efecto en el transporte de calcio ocurre a nivel intestinal. El calcio ingresa a la célula intestinal a través de proteínas de membrana. En el intestino delgado 1,25(OH) D se une a VDR, y se sintetiza la proteína ligadora de calcio, que regula el transporte activo de calcio a través de la célula. El calcio es transportado al fluido extracelular por un mecanismo ATP-dependiente. Existe también transporte de calcio por difusión para celular a nivel intestinal pero se requiere muy altas concentraciones de calcio para mantener el gradiente de flujo 10^{10} inp. En este estado de suficiencia de vitamina D, la absorción neta de calcio a nivel intestinal es cercana al 30% puede alcanzar el 60-80% en periodos de crecimiento activo.^[14]

Mineralización ósea

La 25(OH) D es una pro hormona liposoluble conocida por su efecto en el hueso y por su papel determinante en la absorción y utilización de calcio.^[15] La importancia de 1,25 (OH) D es la mineralización del hueso transportando el Ca^{++} y P del intestino a la circulación general, permitiendo así la mineralización pasiva de la matriz del hueso. Al presentar bajas concentraciones de calcio sérico, la activación de los mecanismos celulares favorecen la salida de Ca del hueso al compartimento extracelular de estos minerales y por consecuencia la desmineralización del hueso; de esta forma se explica de manera clara, que la deficiencia de la vitamina contribuye a padecimiento en los que la mineralización del hueso es deficiente como lo son la osteoporosis (OP), osteomalacia raquitismo. El sistema endocrino de 25(OH) D ayuda a mantener las concentraciones de Ca^{++} extracelular a través del riñón e induce la absorción intestinal de Ca^{++} , controla la remodelación ósea y suprime la función de la PTH, estos efectos logran mantener la homeostasis del Ca^{++} .^[15]

En estado de deficiencia de vitamina D, la absorción intestinal de calcio cae cerca de 10-15%, presentándose una disminución de la reabsorción total máxima de fosfatos. En estado de deficiencia, los niveles bajos de calcio ionizado estimulan la secreción de PTH que tiene efectos como el incremento de la reabsorción tubular de calcio, incrementa la actividad de la 1-hidroxilasa, lo que provoca el aumento de la síntesis de 1,25(OH) D. Si tenemos un producto calcio-fosforo disminuido esto provoca decremento de la mineralización ósea, esto ocasionado por los niveles altos de PTH que pueden provocar pérdida de fosforo por la orina. ^[14]

La presentación clínica del raquitismo por déficit de vitamina D incluye signos y síntomas de deformidad ósea y/o dolor que puede estar asociado a hipocalcemia y sus consecuencias clínicas. La enfermedad se suele dividir en etapas, inicialmente hay osteopenia e hipocalcemia subclínica, seguido de incremento de los niveles de PTH. El incremento de la PTH causa movilización de calcio desde el hueso y corrección de hipocalcemia. La matriz colágena desmineralizada es propensa a hidratación y edema que causa expansión del periostio y ocurre dolor óseo, mediado por fibras sensitivas del periostio. En la etapa final los cambios óseos son severos y reaparece la hipocalcemia de manera más evidente. ^[14]

Funciones no clásicas del 1,25(OH) D

El VDR se encuentra en el intestino delgado, colon, osteoblastos, linfocitos T y B activados, células de los islotes y la mayoría de los órganos en el cuerpo como corazón, cerebro, gónadas, piel, próstata, mamas y células mononucleares. El metabolito activo de vitamina D regula a la baja los marcadores inflamatorios como IL-2 e IL-12 con efectos anti proliferativos. También disminuye PTH y PTHrP a través de los elementos respondedores a vitamina D. ^[11,14]Una gran cantidad de publicaciones de estudios enlaza a la vitamina D con trastornos autoinmunes, hipertensión, alteraciones miopatías, infecciones y cáncer. En la piel se expresa el VDR y cuando estas células se exponen a vitamina D, se inhibe el crecimiento y se estimula la diferenciación. Por ejemplo se ha visto que la vitamina D modula la función de linfocitos T y B, esto de evidencia al correlacionar enfermedades autoinmunes con déficit de vitamina D como en la diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple. En relación al cáncer se ha visto que concentraciones de más de 30ng/mL mantiene controlado el crecimiento celular y previenen que las células se conviertan en autómatas y se desarrolle en cáncer no regulado. ^[11]

Fuentes de vitamina D

La mayoría de la vitamina D se sintetiza de la piel a la UV. La exposición de la piel se mide con la dosis mínima de eritema (MED). La exposición completa del cuerpo a 1 MED se estima resulta en la liberación de 10000- 20000 IU de vitamina D a la circulación en 24 hrs. la exposición del 40% del cuerpo a $\frac{1}{4}$ de MED resulta en la generación de aproximadamente 1000 UI de vitamina D al día, la cantidad mínima de vitamina para mantener concentraciones en rangos de referencia. ^[14].

Las principales fuentes de vitamina D en los alimentos son de origen animal como el aceite de pescado (salmón y macarela) y el aceite de hígado de pescado (bacalao). También puede obtenerse de los productos adicionados con esta vitamina (lácteos, cereales, pan y jugo de naranja). El método de cocción puede modificar el contenido, al freír se pierde el 50% mientras que el horno mantiene las concentraciones.

La recomendación de consumo dietético de vitamina D en nuestro país está basada en las recomendaciones de la National Academy of Science del año 2000: lactantes y adultos (31-50 años) 5µg/día (200UI); de 51-70 años es de 10µg (400UI) y en los mayores de 70 años 15µg/día (600 UI). ^[16]El contenido de la vitamina D en la leche materna es insuficiente para las recomendaciones de ingesta; se encuentra en promedio en 221 UI/l (15-50 ul/L) si se promedia un consumo de 705 ml/día, el lactante alimentado exclusivamente con leche materna se tendría 11-38 UI/día de vitamina D, muy por debajo de la ingesta recomendada.

La 25(OH) D es la forma de vitamina D circulante que se encuentra en mayor cantidad, y los niveles son el mejor indicador del estado corporal total de vitamina D. la vida media de la 25(OH) D es de 2-3 semanas, mucho mayor que el del metabolito activo que es de solo 4 hrs. Por lo que este último no es un buen indicador de los depósitos de vitamina D. Los niveles séricos normales o suficiencia se definen como una concentración de D 25 (OH) de 30 a 100 ng / ml (75 nmol / L). La insuficiencia de vitamina D se define como una concentración de 25 (OH) D de 20 a 29 ng / ml (50 a 75 nmol / L).

La deficiencia de vitamina D se define como un nivel de D 25 (OH) menor de 20 ng / ml (50 nmol / L). El síndrome de Turner existen múltiples mecanismos que desencadenarán fallas en la mineralización ósea, confiriendo un alto riesgo de desarrollar osteopenia, osteoporosis y fracturas en etapas tempranas, la participación de la vitamina D como determinante en la absorción de calcio, fosforo y función como coadyuvante en la mineralización, por lo que en estados de deficiencia o insuficiencia pudiera actuar como un factor de riesgo adicional para el desarrollo de osteoporosis.

IV.- Planteamiento del problema

El síndrome de Turner es una de las anomalías cromosómicas más frecuentes en la población con una incidencia de 1 en cada 2500 niñas nacidas vivas. En relación a las alteraciones esqueléticas se sabe que son secundarias a la haploinsuficiencia de SHOX y su relación con el gen FGFR3^[7] que condiciona dismorfias a nivel articular y extremidades predisponiendo a daño a nivel óseo que tendría como resultado el mal pronóstico de la talla baja que ya padece las niñas con síndrome de Turner.

En cuanto a la vitamina D sabemos que interviene en la correcta formación del hueso y de condicionar la mineralización ósea siendo este un importante promotor del crecimiento longitudinal del hueso^[14]

Se ha evidenciado en numerosos estudios que las pacientes con síndrome de Turner muestran un 25% de reducción de la masa ósea la cual la predispone a un riesgo 10 veces incrementado de desarrollar osteoporosis, específicamente aquellas que nunca han recibido ningún tipo de tratamiento. El riesgo de fracturas es por lo tanto importante presentándose en 16-46% de ellas. Por lo tanto es necesario determinar si las pacientes son insuficientes o deficientes de vitamina D para poder actuar sobre un factor de riesgo adicional que confiera la probabilidad de desarrollar raquitismo u osteoporosis.

Existen estudios en la población mexicana realizado por la Encuesta nacional de salud y nutrición realizado en las cuatro regiones del país tanto en niños, adolescentes y adultos que mostraron una deficiencia e insuficiencia en los niveles de Vitamina D; la prevalencia de deficiencia de vitamina D fue del 16%. La prevalencia de insuficiencia de vitamina D fue del 23%. Un 24% de los niños preescolares tuvo deficiencia de vitamina D, comparado con un 10% de los niños escolares ($p < 0.05$). El 30% de los preescolares tuvo insuficiencia de vitamina D, comparado con un 18% de los escolares ($p < 0.05$). El 18% de los niños en el área urbana tuvo deficiencia y el 25% tuvo insuficiencia, comparado con un 10% y 16%, respectivamente, en el área rural ($p < 0.05$). Un 22% de los niños en la región Centro tuvo deficiencia de vitamina D, comparado con un 7.8% en la región Sur ($p < 0.05$). Siendo un actual problema de salud pública, que nos lleva a la conclusión de instaurar acciones de salud pública ya que las funciones de tal vitamina van más allá del metabolismo del calcio, si no de variables como TA, producción de insulina, desarrollo neuronal, respuesta inmune,

Teniendo consecuencias en la salud poblacional. Lo que nos lleva a ampliar este panorama no solo en la población promedio si no en tipo de grupos como lo serían las pacientes con síndrome de Turner. Considerando que un país como México que cuenta con abundante luz existe este problema de deficiencia de vitamina D.

V. Pregunta de investigación

- a) ¿Existe asociación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y la densidad mineral ósea en pacientes con síndrome de Turner?

VI Justificación

Este estudio pretende evidenciar la epidemia de deficiencia de vitamina D debido a la mayor frecuencia de deficiencia de vitamina D en la población pediátrica es necesario implementar medidas preventivas sobre todo en los grupos de riesgo como el ST. Iniciando acciones a nivel público; darse a conocer la comunidad científica y así conducir a acciones como la suplementación con vitamina D en grupos de riesgo, fortificación de alimentos consumidos. Existen diferentes estudios en población mexicana donde se evidencia la deficiencia de esta vitamina siendo posible que se evite el efecto deletéreo del déficit de vitamina D, mejorando la DMO y así evitando fracturas a edad temprana que deterioren su calidad de vida.

VII. Objetivos

Objetivo general:

1.- Evaluar la asociación de las concentraciones séricas de 25 hidroxivitamina D y la densidad mineral ósea en los pacientes con síndrome de Turner

2.-Objetivos específicos

1. Describir los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y el estatus (deficiencia, insuficiencia o suficiencia) de acuerdo a la Sociedad Americana de Pediatría.
2. Evaluar la densidad ósea mineral en las pacientes síndrome de Turner.

Hipótesis:

Los pacientes pediátricos con Síndrome de Turner y con niveles séricos bajos de vitamina D tendrán una disminución del 10% de la densidad mineral ósea.

VIII. MATERIAL Y METODOS

Diseño: Es un estudio transversal, analítico

Población: Pacientes con diagnóstico de síndrome de Turner atendidas en el departamento de endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Periodo del estudio: enero del 2015 al marzo del 2016

Criterios de inclusión:

- Pacientes con síndrome de Turner confirmado por cariotipo de células periféricas
- Edad de 6 a 18 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con uso de esteroides que afecten la densidad mineral ósea.

IX.- CONSIDERACIONES ETICAS

No existieron por participar en el estudio, para la realización de este estudio no se requirió un consentimiento informado ya que la densitometría ósea es un estudio de rutina en paciente con síndrome de Turner que se solicita en todo centro de estudio para una valoración endocrinológica. Este estudio se clasifica como sin riesgo ya que se trata de la revisión de historias clínicas de pacientes y el equipo de investigación se compromete a mantener la confidencialidad de todos los datos.

X. Plan de analisis estadístico

-Se utilizara estadística descriptiva (Medidas de dispersión y tendencia central)

-Estadística Inferencial, prueba de T de Student para muestras independientes. Prueba de χ^2 o Exacta de Fisher, regresión logística múltiple.

Se utilizó paquete estadístico SPSS V 22.0

XI. Descripción de variables:

Variable dependiente: **Densidad Mineral Ósea**

Variable independiente: **Niveles séricos de 25 hidrox-Vitamina** (ng/ml).

Variables potencialmente confusoras: tratamiento con estrógenos, hormona de crecimiento, ejercicio, exposición solar, uso de bloqueadores solares, ingesta de vitamina D, estación del año en que se tomó la muestra de vitamina D.

Variables:

Peso:

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el estado nutricional del organismo determinado mediante báscula de pie y aproximado a la décima de kilogramo más próxima

Escala: cuantitativa continua

Talla:

Definición operacional: parámetro antropométrico, que indica la estatura del organismo mediante estadímetro o cinta métrica desde el vértice de la cabeza hasta la planta del pie.

Escala: cuantitativa continua.

Circunferencia abdominal.

Definición operacional: parámetro antropométrico. Se efectúa midiendo a una distancia intermedia entre el borde inferior de la última costilla y la cresta iliaca en un plano horizontal. Se realiza con cinta métrica graduada.

Escala: cuantitativa continua.

Tensión Arterial

Definición operacional: presión que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias para vencer las resistencias periféricas. Esta medida se expresa en milímetros de mercurio.

Escala: cuantitativa continua.

Índice de masa corporal:

Definición operacional medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo. El valor obtenido no es constante, varía con la edad el sexo y el género que valora el estado nutricional del organismo.

Escala: cuantitativa continua.

Estado nutricional

Definición operacional: Interpretación del IMC. Peso normal: medición que se encuentra entre la percentil 10 y 84. Sobrepeso: medición superior a la percentil 85 y debajo de la percentil 94. Obesidad: medición superior a la percentil 95. Obesidad mórbida mayor de la percentil 99

Escala: cualitativa, ordinal

Tipo de Cariotipo:

Definición operacional: Juego completo de par de cromosomas de una célula, de forma, tamaño y número de cada especie, puede ser monosomias o mosaicismo.

Escala: cualitativa ordinal.

Edad ósea:

Definición operacional: grado de desarrollo de las estructuras óseas (grado de maduración ósea), comparándolo con los patrones referenciales para determinada edad cronológica

Escala cuantitativa: cuantitativa continúa.

Densidad Mineral Ósea:

Definición operacional: Concentración de Ca^{++} cm^2 de superficie de la estructura ósea a través densitómetro de doble fotón (absorciometría dual de rayos x de región lumbar y cadera. (gr/cm^2)

Z score >1.4 (normal). Z score <1.5 DMO baja

Escala: cualitativa nominal

Z score:

Definición operacional: Es una cantidad adimensional se obtiene restando la media de la población a partir de un puntaje bruto individual y luego dividiendo la diferencia por la desviación estándar de la población.

Escala: cuantitativa ordinal

Niveles séricos de Vitamina D:

Definición operacional: 25 hidroxivitamina D es la forma circulante que se encuentra en mayor cantidad, y los niveles son el mejor indicador del estado corporal total de vitamina D.

Escala cuantitativa: cuantitativa continúa.

Estatus de Vitamina D (suficiencia, insuficiencia, deficiencia):

Definición operacional: Niveles de 25 hidroxivitamina D expresado en ng/mL clasificados en según la sociedad Americana de Endocrinología: -deficiente: <20ng/mL; insuficiente: 20-29 ng/mL y suficiente:> 30 ng/mL

Escala: Cualitativa, ordinal

Perfil lipídico:

Definición operacional: Un perfil de lípidos es una serie de análisis de sangre que se utiliza para medir el colesterol total y el nivel de triglicéridos de un individuo.

Escala: cuantitativa continua

XII.- Resultados

Una total de 29 pacientes fueron incluidas en el estudio, la media de edad fue 13.9 ± 4.6 años de edad, peso de 34.1 ± 12.5 kg, el IMC fue de 19.64 ± 4.0 , los niveles de glucosa estuvieron entre $80.31 \text{ mg/dl} \pm 8.8$, la media de los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D es de 26.6 mg/dl (ver tabla 1). El cariotipo más frecuente fue 45X con un 69%.

En cuanto al estado nutricional el 79.3% estaban con un IMC dentro de rangos normales para la edad. No se observó una diferencia significativa en la talla tanto por el cariotipo como por la DOM baja o normal (ver tabla 5). La presencia de comorbilidades fue de un 75.9 con dislipidemia.

Respecto a los niveles de vitamina D solo el 31% de total presento niveles normales, de lo cual según la Asociación Americana de Endocrinología coloca a nuestras pacientes en un nivel de insuficiencia con un 44.8% ($n=13$), deficiencia 24.1% ($n=7$) y con niveles suficientes de vitamina D 31% ($n=9$) La medición de la DOM se encontró un 65.5% baja para la edad,

En el análisis bivariado no se muestran diferencias significativas entre los grupos con DMO normal y DMO baja, en cuanto la edad, talla, peso y además con una $p=0.001$ (ver cuadro 6).

En la regresión logística en los niveles de vitamina D (OR: 1.4, IC 95%, $p=0.276$) para los no es significativa pero muestra una tendencia probablemente por el tamaño de la muestra por lo que no podemos corroborar la asociación. (Ver cuadro 7).

XIII. DISCUSION

Se evidencio una disminuci3n de la DOM total por Z score en las pacientes con ST independientemente del cariotipo, sin embargo estadisticamente no significativo por el tama1o de la muestra, pero que nos ubican en un panorama esperado; esto correlacionado con las caracteristicas bioquimicas que determinan a estas pacientes como es la disminuci3n en la producci3n de estr3genos(mayormente en monosomias) presentando un riesgo aumentado de osteoporosis; esto agravado por el estatus de insuficiencia en los niveles de vitamina D; durante a1os se pens3 que el mantener una dieta adecuada y vivir cerca del ecuador nos garantizaba un nivel de suficiencia de vitamina D, y considerando que el pa1s de M3xico cuenta con una radiaci3n solar adecuada en la mayor1a de los meses del a1o resulta interesante encontrar niveles bajo de 25(OH)D. Esto comparado con estudios poblaciones similares nos indica que esta hipovitaminosis se ve acrecentada por ciertos factores de riesgo presentes en pa1ses en v1as de desarrollo como el nuestro (por ejemplo: edades extremas, desnutrici3n, falta de exposici3n al sol, vestimenta y la obesidad). La consecuencia de esta deficiencia a1n no se conoce por completo pero sin se ha visto la relaci3n de esta deficiencia con padecimientos cr3nicos como c3ncer, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, en la poblaci3n de ni1os y adultos sanos. No se encuentra una diferencia significativa entre el 1ndice de masa corporal de los tres grupos porque pr3cticamente la mayor1a de las pacientes se encontraba debajo de percentil 85, lo cual descart3 la presencia de obesidad, la cual ha sido asociada con osteoporosis, como sabemos el encontrar un IMC elevado se asocia a un incremento en la masa 3sea y que la p3rdida de peso puede generar p3rdida de peso, confiriendo cierto efecto protector. En un meta-an3lisis publicado por Hsu et al. Dado un cierto peso corporal, report3 una relaci3n negativa entre la masa grasa y la masa 3sea, y el riesgo de osteopenia/osteoporosis y fracturas era significativamente ms alto en sujetos con un alto porcentaje de tejido adiposo, independientemente del peso.

XIV. Conclusión

Con los resultados obtenidos tenemos que si bien no existe una significancia estadística en relación a los niveles de vitamina con OR de 1.46 y la $p = 0.001$ nos marca una tendencia, teniendo como la limitante el tamaño de la muestra, sin embargo esto puede llevarnos a ampliar en un futuro la población. Estos hallazgos nos sugieren fuertemente que es necesario planear estrategias de intervención para evitar que estas mujeres lleguen a estados de osteopenia u osteoporosis;

El encontrar niveles no óptimos de 25 (OH) de los pacientes con síndrome de Turner nos hace pensar como esto servirá para ampliar estudios posteriores con diferentes diseños que se relacionen con la repercusión sobre la salud de las pacientes, además sería interesante evaluar cuales son los factores de riesgo que presentan para tener dichos niveles de vitamina D.

Debido a lo anterior es razonable pensar que con todas las consecuencias potenciales que la deficiencia puede generar a largo plazo de la vida, por lo que la prevención se debe iniciar en la infancia, la suplementación es necesario y urgente.

XV. Limitación del estudio

Este es un estudio transversal que no nos permite determinar causalidad, además la representatividad de la muestra es pequeña y se necesitaría agrandar el tamaño de la misma para tener datos más concluyentes de los niveles de determinación de la vitamina D en estos pacientes. Se requiere continuar con el estudio con la finalidad de incluir más número de pacientes para determinar si existe o no asociación

XVI.- Cronograma de actividades

ETAPA	DURACION	ACTIVIDAD
1. Planeación	4 semanas	Recabar la información general del proyecto
2. Elaboración de proyecto de investigación	12 semanas	Revisión bibliográfica del tema escogido.
3. Elaboración de metodología de la investigación		Elaboración de criterios de metodología de investigación
4. Inicio	1 año	Identificación de pacientes y toma de muestras
5. Recolección	6 semanas	Recolección y análisis estadístico de datos
6. Finalización del proyecto	2 semanas	Realización de conclusiones y resultados
7. Presentación de tesis	2 semanas	Elaboración del proyecto final de tesis

XVII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lozcalzo, ML. Turner syndrome. *Pediatric Rev* 2008; 29:219-27.
2. Bondy, CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007; 92: 10 –25
3. Holick, MF, high prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo clinical proceedings* 2006;(81):353-373
4. Kliegman, RM, Nelson Tratado de Pediatría, 19ª Ed. Barcelona, Elsevier, vol. 1. 2024-27.
5. Wolf, DJ, Van Dyke D, Powell, CM, Laboratory guideline for Turner syndrome, Cytogenetics findings at Turner Syndrome and their correlation with clinical findings. *Bosn J Basic Med Sci*, 2005. 5(3); 54-8.
6. Davenport ML, Approach to the Patient with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95:1487-95.
7. Oliveira, CS, Alves, C. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinol nutrition*, 2011; 58 (8); 433-442.
8. Baldin, A.D. et al., Effects of growth hormone on body proportions in Turner syndrome compared with non-treated patients and normal women. *J Endocrinol Invest*, 2010.33 (10); p. 691-5.
9. Juloski, J., et al. Ontogenetic changes of craniofacial complex in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Clinical Oral Investigations*, 2012.17 (6); 1563-1571.
- 10.-Meddeb, N, Sahli, H., Chahed, M. et al, Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporosis International*.2005; 16:180–183.
11. Lips, P., Vitamin d physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2006, 92 (1); 4-8.

- 12.-Rucker, D, Allan, J. A., Fick, G. H., & Hanley, D. A. (2002). Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. CMAJ: Canadian Medical Association Journal, 166,12. 1517–1524.
13. Holick, MF.High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proceedings, 2006.volume 81; 353-373.
14. Misra, M., et al., Vitamin D Deficiency in Children and its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. Pediatrics, 2008. 122 (2); 398-417.
- 15.- Hall, J. Endocrinología y reproducción, Guyton &Hall, fisiopatología, 12ª edición, Barcelona, Elsevier, 2011. Vol 2; 960-969.
- 16.- M. Muñoz de Chávez, J.L.S., Valor nutritivo de los alimentos, Ed. McGraw Hill. Vol. 1, 2002, DF., INNSZ.
- 17.- Holick, M, et al. Evaluation, Treatment and Prevention o Vitamin D Deficiency: on Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. Dec 96: 3908.
- 18.-Binkovitz. AL, Henwood, MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation, pediatrics. Radiol, 2007:37. 21-31.

XVIII.-Anexos

Cuadro 1. Características demográficas de las pacientes con ST

	media	Desviación estándar
Edad (años)	13.97	±4.6
Peso(kg)	34.1414	±12.53
Talla (cm)	129	±14.463
IMC(kg/m2)	19,64	±4.01
Glucosa (mg/dl)	80.31	±8.85
Colesterol total	152.52	±25.27
C-HDL	48.75	±14.43
Triglicéridos	99.137	±60.374
Niveles de vitamina D	26.66	±9,05
Puntaje z score	-2.069	±1.2518
Cariotipo	n=	porcentaje
45 X	20	69%
45X/46XX	5	17.2%
45x/46XY	4	13.8%
Niveles de vitamina D	26,6	±9,0

Cuadro 2. Comorbilidades en las pacientes con ST

VARIBLES	n =	%
Desnutrición	2	6.9
Normal	23	79.3
Sobrepeso	3	10.3
obesidad	1	3.4
hipercolesterolemia	22	75.9
Niveles de 25 hidroxivitamina D	9	31

Cuadro 3. Estatus de los niveles de vitamina D

	n =	porcentaje
Suficiencia	9	31.0
Insuficiencia	13	44.8
Deficiencia	7	24.1
Total	29	100.0

Cuadro 4. Densitometría en las pacientes con ST

Densitometría	n =	Porcentaje %
Baja para la edad	19	65.5
normal para la edad	10	34.5
Total	29	100.0

Cuadro 5. Características clínicas y bioquímicas de los grupos con ST.

variable	DMO normal	DMO baja	Total	
Estado nutricio				
Desnutrición	0	2	2	P= 0.541
Normal	6	17	23	
Sobrepeso	3	0	3	
Obesidad	1	0	1	
Hipercolesterolemia	8	14	2	p=0.424
Hipoalfaproteinemia	1	4	5	p = 0.600
Hipertrigliceridemia	5	9	14	p = 0.720
Uso de hormona de crecimiento	6	7	13	p = 0.309
Uso de estrógenos	3	9	12	p = 0.630

Cuadro 6. Análisis bivariado

variable	DOM normal	DOM baja	p
Edad(años)	*12.96 ±3.34	14.50±5.24	0.407
Peso(kg)	36.93± 14.50	32.67 ±11.51	0.394
Talla (cm)	128.31±14.27	129.88±14.92	0.780
IMC(peso/m ²)	21.57±4.96	18.63±3.08	0.059
Glucosa(mg/dl)	81.30±4.80	79.79±10.46	0.670
Colesterol total(mg/dl)	146.10 ±21.99	155.89±3.3426.77	0.330
C-HDL(mg/dl)	47.30±6.09	49.5±17.42	0.770
Triglicéridos(mg/dl)	85.50±34.86	106.21±70.03	0.380
Niveles vitamina D(ng/ml)	24.63±7.95	27.73±9.61	0.390
Puntaje Z score	-1.11±0.237	-2.57± 1.27	0.001

*Los valores son expresados en medias y ± DE.

Se empleó prueba de X², prueba de T de Student y prueba exacta de Fisher

Cuadro 7 Regresión logística

VARIABLE	*OR	IC al 95%		p =
		inferior	superior	
Cariotipo1	12.923	.056	2.99	0.357
Estado nutricional	5.0	.000	1.2.	0.998
Hipercolesterolemia	2.593	.013	5.136	0.404
Hipoalfalipoproteinemia	.000	.000	1.9.	0.999
Niveles suficientes de vitamina D	1.462	.000	1.838	0.276
Estatus de vitamina D	3.55	.004	2.845	0.308
Uso de hormona de crecimiento	.037	.000	4.606	0.181
Uso de estrógenos	.348	.001	95.616	0.713

**Odds ratio*