



Studio sulla prevalenza della sindrome metabolica nella sindrome di Turner

Gloria Cantamessa, Chiara Gertosio, Rossana Toglia

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Studio sulla prevalenza della sindrome metabolica nella sindrome di Turner

La sindrome di Turner (ST) è una condizione clinica causata dalla completa o parziale assenza di un cromosoma X, che interessa 1/2500-3000 neonate femmine. Essa è caratterizzata, in più del 90% dei casi, da bassa statura e disgenesia gonadica, oltre che da diverse malformazioni e anomalie a carico di vari organi e apparati. Le pazienti con questa sindrome presentano, rispetto alla popolazione generale, un incremento del rischio di sviluppare diabete mellito, malattie cardiache ischemiche, aterosclerosi e ipertensione e risultano particolarmente predisposte al sovrappeso e all'obesità. La sindrome metabolica (SM) è invece una condizione patologica che si caratterizza per l'associazione tra aumento dell'adiposità viscerale, anomalie del metabolismo dei carboidrati, ipertensione e dislipidemia. La sindrome metabolica rappresenta inoltre un fattore di rischio per patologie cardiovascolari e diabete mellito di tipo 2. Lo scopo del nostro studio è stato quello di determinare la prevalenza della sindrome metabolica nella sindrome di Turner e di valutare la relazione tra SM e composizione corporea, adiposità viscerale e caratteristiche cliniche nelle pazienti con sindrome di Turner analizzate.

Study on the prevalence of metabolic syndrome in Turner syndrome

Turner syndrome (TS) is a clinical condition caused by the complete or partial absence of an X chromosome, which affects 1/2500-3000 female newborns. It is characterized, in more than the 90% of cases, by short stature and gonadal dysgenesis, as well as different malformations and anomalies in several organs and apparatuses. Patients with this syndrome show, compared with the general population, an increased risk of developing diabetes mellitus, ischemic cardiac diseases, atherosclerosis and hypertension and they result particularly predisposed to overweight and obesity. The metabolic syndrome (MS), instead, is a pathological condition which is characterized by the association between increased visceral adiposity, anomalies in the metabolism of carbohydrates, hypertension and dyslipidemia. The metabolic syndrome represents moreover a risk factor for cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. The purpose of our study was to determine the prevalence of metabolic syndrome in Turner syndrome and to evaluate the relationship between MS and body composition, visceral adiposity and clinical characteristics in the patients with Turner syndrome that we analyzed.

Introduzione

La sindrome di Turner

La sindrome di Turner è una delle più comuni condizioni cliniche legate ad anomalie strutturali del cromosoma X ed è tipicamente caratterizzata da un fenotipo femminile con tratti dismorfici, bassa statura e disgenesia gonadica. Essa è causata dalla parziale o completa assenza di un cromosoma X.

Pur essendo considerata una malattia rara, la sindrome di Turner è una condizione relativamente comune, dal momento che la sua prevalenza è di circa 1 caso su 2500-3000 neonate femmine, il che equivale a circa 1.5 milioni di donne nel mondo [1].

La sindrome di Turner è associata a un rischio di mortalità complessiva 3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale e l'aspettativa di vita è ridotta di circa 13 anni [2-3]. La principale causa di decesso nelle donne adulte affette da questa sindrome è rappresentata dalla patologia cardiovascolare, ma anche escludendo le morti per malattie congenite del cuore, il tasso di mortalità rimane elevato [3]. Il 98% delle pazienti con sindrome di Turner risulta caratterizzato da bassa statura e da un ritardo di crescita, che comincia già durante la vita intrauterina e continua poi durante tutta l'infanzia. L'altezza finale raggiunta dalle ragazze con sindrome di Turner è di circa 20 cm inferiore rispetto a quella di donne sane appartenenti alla stessa razza.

Altra caratteristica peculiare della sindrome di Turner, presente nel 95% delle pazienti, è la disgenesia gonadica. Essa condiziona una precoce compromissione ovarica, con insufficienza estrogenica, che si traduce, dal punto di vista clinico, in una mancanza di sviluppo puberale spontaneo o in una prematura interruzione dei flussi mestruali, con menopausa precoce.

Dal punto di vista laboratoristico, le bambine con sindrome di Turner mostrano, tra i 2 e i 5 anni e intorno agli 11 anni, elevati livelli di FSH (Follicle Stimulating Hormone) e di LH (Luteinizing Hormone) [4-5]. In età adulta, poi, come nelle altre condizioni di ipogonadismo ipergonadotropo, i livelli di gonadotropine aumentano fino a raggiungere i valori tipici della menopausa. Questo particolare andamento ormonale sembrerebbe influire sulla funzionalità dell'asse GH-IGF1-IGFBP e potrebbe avere anche un ruolo nel determinare il maggiore rischio cardiovascolare, tipico delle pazienti con sindrome di Turner. Nella sindrome, infatti, si riscontra un incremento di morbilità e di mortalità, rispetto alla popolazione generale, che va principalmente imputato alle numerose alterazioni cardiache e vascolari caratteristiche della sindrome stessa. Queste possono essere sia di natura malformativa congenita, sia di natura acquisita. In particolare, la bicuspidia aortica è la condizione di più comune riscontro in queste pazienti [6], seguita dalla coartazione aortica e da molte altre malformazioni che si presentano con maggiore frequenza nella sindrome rispetto alla popolazione generale. Per quanto riguarda le patologie cardiovascolari acquisite, invece, la più frequente nella sindrome di Turner è sicuramente l'ipertensione arteriosa, che interessa il 50% delle pazienti [7]. Sembra, però, che la terapia estro-progestinica sostitutiva possa determinare una certa protezione cardiovascolare [8-12].

Un altro fattore che influenza il rischio cardiovascolare delle pazienti con sindrome di Turner è rappresentato dalla predisposizione al sovrappeso e all'obesità, che in alcuni studi è risultata interessare più del 50% delle pazienti. Contribuiscono, inoltre, una condizione di insulino-resistenza, dovuta in parte alla terapia con GH e in parte all'eccesso ponderale, e un certo grado di intolleranza glucidica, quando non addirittura un franco diabete mellito di tipo 2 [13].

La composizione antropometrica delle donne con sindrome di Turner, infine, ha caratteristiche particolari: esse hanno principalmente un difetto di crescita lungo l'asse longitudinale del corpo, mentre le misure sull'asse orizzontale sono comparabili a quelle dei controlli. Questo fatto va a influire su diversi parametri, quali l'indice di massa corporea (BMI, Body Mass Index) e il rapporto tra circonferenza della vita e altezza (WHER, Waist to Height Ratio), che sono più elevati nelle pazienti adulte con

sindrome di Turner, rispetto ai controlli di pari età e sesso. La massa grassa totale, poi, è aumentata nella sindrome, principalmente per un aumento del tessuto adiposo nelle braccia e nel tronco, mentre la massa grassa libera appare diminuita, dato che si traduce in un'elevata incidenza di adiposità. Le donne con sindrome di Turner, al pari delle donne sane in menopausa, presentano non solo un aumento del grasso corporeo, ma anche una sua distribuzione e una composizione corporea di tipo androide. La terapia con steroidi sessuali nelle donne con tale sindrome può migliorare lievemente queste alterazioni, determinando un incremento della massa grassa libera, senza portare però alcun cambiamento significativo nel BMI o nel rapporto circonferenza vita-altezza.

La sindrome metabolica

La sindrome metabolica (SM) è stata definita per la prima volta nel 1988 come un insieme di alterazioni metaboliche o di fattori di rischio cardiovascolare, in grado di portare allo sviluppo di patologie conclamate, come il diabete mellito di tipo 2, l'infarto del miocardio o eventi cerebrovascolari. Essa comprende anomalie del metabolismo glucidico, ipertensione e dislipidemia, spesso associate a obesità, la quale rappresenta il maggior fattore di rischio per l'insorgenza delle alterazioni metaboliche alla base della SM, tanto in età evolutiva quanto in età adulta.

Si ritiene che molte delle alterazioni metaboliche legate all'obesità siano causate dall'aumento del grasso addominale viscerale, il quale determina un'aumentata concentrazione di acidi grassi liberi, non esterificati, nei circoli portale e sistemico. L'aumentata produzione di questi acidi grassi, quindi, contribuisce all'accumulo di lipidi in tessuti diversi da quello adiposo. Tale accumulo a livello del fegato e dei muscoli, infine, sembra predisporre all'insulino-resistenza, attraverso una riduzione della clearance epatica dell'insulina. Nell'obesità, inoltre, l'incremento nella produzione della maggior parte delle adipochine ha un impatto su molteplici meccanismi, come il controllo dell'appetito, il bilancio energetico, l'immunità, la sensibilità all'insulina, l'angiogenesi, la pressione sanguigna e il metabolismo lipidico. Tutto ciò va ad alterare l'omeostasi dell'organismo, predisponendo alle patologie cardiovascolari [14]. Nell'età evolutiva, in modo particolare, il sovrappeso sembra facilitare e accelerare l'insorgenza del diabete mellito di tipo 2, sottoponendo precocemente le β -cellule del pancreas a una condizione cronica di insulino-resistenza, potenzialmente responsabile, poi, di una disfunzione permanente della secrezione di insulina, per esaurimento delle cellule pancreatiche stesse. L'obesità, inoltre, può di per sé causare un danno diretto sulle isole pancreatiche, in ragione della dislipidemia, che molto spesso accompagna l'obesità e che determina una lipotossicità, in grado di danneggiare le cellule β .

La resistenza insulinica correlata all'obesità, quindi, può essere considerata il *primum movens* di tutte le alterazioni presenti nella sindrome metabolica.

Dal punto di vista epidemiologico la sindrome metabolica è una condizione estremamente frequente. Studi italiani hanno riscontrato che essa è presente in una percentuale che va dal 17.8% al 34.1% della popolazione, con un picco massimo di frequenza tra i 65 e i 74 anni. In età pediatrica la sindrome metabolica sembra essere diffusa soprattutto negli adolescenti obesi o gravemente obesi, mentre appare raramente nei soggetti sovrappeso o a rischio di obesità. Alcuni autori hanno infatti dimostrato un rapporto di proporzionalità diretta tra il peggioramento del grado di obesità e l'incidenza della sindrome. In particolare, tra i soggetti con BMI >99° percentile, il 40% presenterebbe iperinsulinemia, il 15% avrebbe un basso livello di colesterolo HDL e il 33% avrebbe ipertrigliceridemia, mentre, negli adolescenti con BMI compreso tra il 95° e il 99° percentile, la sindrome metabolica sarebbe presente nel 25% dei casi, si ritroverebbe nel 7% degli adolescenti con BMI compreso tra l'85° e il 95° percentile e solamente in 1 caso su 1000 fra gli adolescenti normopeso o in moderato sovrappeso [15-16].

Data l'importanza nella popolazione generale della sindrome metabolica e in considerazione dell'incremento di sovrappeso e obesità e delle alterazioni metaboliche associate anche nell'età evolutiva, nel corso degli anni, a partire dal 1956 fino ai giorni nostri, si sono elaborate diverse definizioni e

differenti linee guida per la diagnosi di sindrome metabolica. Per quanto riguarda gli adulti, un primo punto fermo nella definizione di questa condizione, è stato posto nel 1998 dalla commissione consultiva dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che ha inserito, nel documento sui nuovi criteri classificativi e diagnostici del diabete mellito, un paragrafo dedicato appunto alla sindrome metabolica. In esso si stabilisce che per SM debba intendersi l'associazione tra ridotta tolleranza al glucosio o diabete di tipo 2 e almeno altre due alterazioni tra quelle seguenti: ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia, ridotto colesterolo HDL, obesità centrale e microalbuminuria. Questa definizione è poi stata ancora modificata varie volte, fino all'ultimo rimaneggiamento, ad opera dell'International Diabetes Federation (IDF), del 2005.

Anche in età pediatrica il percorso per giungere a linee guida univoche per la diagnosi di sindrome metabolica è durato diversi anni. Per molto tempo in età evolutiva si sono utilizzati gli stessi criteri diagnostici stabiliti per l'età adulta e la prima classificazione pediatrica della sindrome risale al 1992, a cura del National Cholesterol Program. A questa è seguita l'elaborazione di numerosi altri criteri, da parte di varie organizzazioni, tra le quali, di nuovo, anche l'OMS. Come per gli adulti però, anche per l'età pediatrica l'ultima definizione e la più utilizzata è quella dell'IDF, che risale al 2007. Anche nelle linee guida pediatriche l'IDF ha mantenuto la misura della circonferenza della vita quale criterio principale e necessario per definire la SM, ma ha proposto di confrontare i valori ottenuti con le curve dei percentili per sesso ed età, piuttosto che con dei valori assoluti di cut-off come negli adulti. Inoltre la definizione IDF ha distinto i criteri diagnostici e classificativi in relazione a tre fasce di età: tra i 6 e i 10 anni, tra i 10 e i 16 anni e oltre i 16 anni. La classificazione dell'International Diabetes Federation è stata quella utilizzata per la diagnosi di sindrome metabolica nel nostro studio, tanto nelle pazienti adulte quanto in quelle di età pediatrica.

Scopo del lavoro

La sindrome di Turner è una condizione caratterizzata, tra le altre cose, da un rischio di mortalità complessiva 3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale [2-3], da imputare principalmente alla patologia cardiovascolare, sia congenita sia acquisita. Queste pazienti, inoltre, mostrano una particolare composizione corporea, di tipo androide, e una predisposizione a sovrappeso, obesità, insulino-resistenza, intolleranza glucidica o addirittura diabete mellito di tipo 2 e dislipidemia, che ne incrementano ulteriormente il rischio cardiovascolare.

La sindrome metabolica, dal suo canto, può essere definita come una condizione patologica che si caratterizza per l'associazione tra incremento dell'adiposità viscerale, fino all'obesità, anomalie del metabolismo dei carboidrati, ipertensione e dislipidemia e che incrementa il rischio di patologie cardiovascolari e di diabete mellito di tipo 2.

Scopo del nostro studio è stato quello di determinare la prevalenza della sindrome metabolica nella sindrome di Turner e di valutare la relazione tra SM e composizione corporea, adiposità viscerale e caratteristiche cliniche nelle pazienti con sindrome di Turner analizzate, anche in considerazione delle evidenti intersezioni tra le due condizioni patologiche, per quanto riguarda le alterazioni del metabolismo.

Materiali e metodi

Nello studio sono state arruolate 85 pazienti affette da sindrome di Turner, seguite presso l'Endocrinologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. L'età media, al momento della valutazione, era di 27.05 ± 11.17 anni.

Le pazienti sono state divise, in base al loro eccesso ponderale, in obese e non obese. L'obesità è stata definita per la presenza di un SDS-BMI ≥ 2 , nei soggetti di età compresa tra i 2 e i 18 anni (12 pazienti), o di un BMI ≥ 30 kg/m² nelle pazienti adulte.

In tutte le pazienti sono stati valutati il peso e la composizione corporea, l'altezza, il BMI, la circonferenza della vita e la pressione arteriosa e sono stati dosati, a digiuno, la glicemia e l'insulinemia, dalle quali è stato calcolato l'indice di insulino-resistenza (HOMA-IR), il colesterolo totale e quello HDL e i trigliceridi. Il peso e la composizione corporea sono stati valutati utilizzando una bilancia impedenzometrica (Tanita BC 420 s MA). L'altezza è stata misurata con uno stadiometro di Harpenden e dai valori di peso corporeo e altezza è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI). La circonferenza della vita (CV) è stata rilevata tramite un metro anelastico, posizionato orizzontalmente al punto di mezzo tra il margine inferiore dell'arcata costale e l'estremità superiore della cresta iliaca.

Le pressioni arteriose sistolica e diastolica sono state misurate con uno sfigmomanometro, usando un bracciale di grandezza appropriata, posto sul braccio destro all'altezza del cuore.

I livelli sierici di glucosio a digiuno sono stati dosati usando il metodo della esochinasi-G-6-PDH (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany), mentre quelli di insulina sono stati determinati tramite metodica di immunochemiluminescenza in fase solida (Immunolite 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, U.S.A.). Dai due valori è stata poi calcolata l'insulino-resistenza (IR), con il modello di Matthews HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance). La ridotta sensibilità insulinica (Impaired Insulin Sensitivity, ISI) è stata definita per la presenza di HOMA-IR ≥ 2.5 . Tutte le pazienti nelle quali è stata trovata una diminuita sensibilità all'insulina hanno poi eseguito una curva da carico orale di glucosio, grazie alla quale si sono individuate le pazienti con ridotta tolleranza glucidica (Impaired Glucose Tolerance, IGT) e con diabete mellito.

I valori del colesterolo totale sono stati determinati tramite un metodo enzimatico (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany), quelli di colesterolo HDL con un metodo acceleratore detergente selettivo (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany) e la trigliceridemia attraverso il metodo della glicerolo-3-fosfato ossidasi (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany).

In base a tutte le indagini eseguite, in accordo con l'International Diabetes Federation [17], la sindrome metabolica è stata definita per la presenza di obesità centrale, in associazione con almeno 2 alterazioni tra: elevata pressione sistolica o diastolica, ipertrigliceridemia, bassi valori di colesterolo HDL, elevata glicemia a digiuno.

Risultati

In base ai valori di SDS-BMI (per i 12 soggetti in età pediatrica) e di BMI, tra le 85 pazienti analizzate, 16 (18.8%) sono risultate obese e le restanti 69 (81.2%) non obese. Le caratteristiche cliniche e metaboliche relative ai due gruppi sono riportate nella tabella 1. Da questa si può vedere che le pazienti obese presentavano valori di massa grassa, di indice di grasso viscerale, di circonferenza della vita, di glicemia e insulina a digiuno e di indice HOMA-IR significativamente superiori rispetto a quelle non obese, mentre le percentuali di massa magra e acqua corporea sono risultate significativamente superiori nel gruppo delle ragazze con sindrome di Turner non obese. Non sono state riscontrate, invece, significative differenze tra i due gruppi nei livelli ematici di trigliceridi e di colesterolo HDL e nei valori di pressione arteriosa.

La prevalenza della sindrome metabolica nelle pazienti analizzate è risultata del 4.7%. In particolare, si è riscontrata la SM nel 12.5% delle pazienti obese e nel 4.3% delle non obese (P=0.16) e si è visto che tutte le ragazze con sindrome metabolica avevano più di 16 anni.

La prevalenza di ciascuna componente della sindrome metabolica nei due gruppi di pazienti è mostrata dalla tabella 2, dalla quale si può vedere che non sono state riscontrate differenze significative, tra pazienti obese e non obese, relativamente alla presenza di dislipidemia (ipertrigliceridemia e bassi valori di colesterolo HDL), di iperglicemia o diabete e di ipertensione. Risulta però evidente come, nelle pazienti con sindrome di Turner obese rispetto a quelle non obese, sia presente con maggiore frequenza e in modo significativo una circonferenza della vita patologica, definita secondo i criteri dell'International Diabetes Federation come CV >90° centile o CV >80cm, per i soggetti di sesso femminile di età, rispettivamente, inferiore e superiore ai 16 anni.

Una ridotta sensibilità insulinica è stata riscontrata in 10 pazienti su 85, pari all'11.7% dei soggetti analizzati. In particolare, essa è risultata interessare il 37.8% delle ragazze con sindrome di Turner obese e il 5.8% di quelle non obese. Dunque abbiamo riscontrato un'associazione significativa tra l'obesità e una condizione di insulino-resistenza (P=0.002). Le pazienti con insulino-resistenza, infatti, presentavano anche valori di grasso viscerale significativamente superiori rispetto a quelle insulinosensibili (5 ± 3.44 vs 2.40 ± 1.58 , P=0.01).

La sindrome metabolica, invece, è risultata solo marginalmente correlata alla presenza di insulino-resistenza (P=0.06), mentre l'obesità addominale si è vista essere associata in maniera significativa alla presenza di sindrome metabolica (P=0.008). Come si evince dalla tabella 3, infatti, le pazienti con sindrome di Turner che avevano anche una diagnosi di sindrome metabolica presentavano valori più elevati di BMI (P=0.006), di percentuale di massa grassa (P=0.01), di indice di grasso viscerale (P=0.001), di circonferenza della vita (P=0.05) e di rapporto CV/Altezza (P=0.02).

Discussione

Come abbiamo già detto, la sindrome di Turner (ST) è una delle più frequenti aberrazioni cromosomiche che interessano il sesso femminile. Nelle pazienti con sindrome di Turner è descritto un incremento del rischio di sviluppare diabete mellito, dislipidemie, malattie cardiache ischemiche, aterosclerosi e ipertensione. La sindrome, dunque, risulta associata a un rischio di mortalità complessiva 3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, con un'aspettativa di vita ridotta di circa 13 anni [2, 3]. La principale causa di decesso in età adulta in queste pazienti è rappresentata dalla patologia cardiovascolare [3].

La sindrome metabolica (SM), invece, costituisce un quadro caratterizzato dalla concomitante presenza di anomalie del metabolismo glucidico, ipertensione e dislipidemia, spesso associate a obesità [18]. Si è osservato poi che tale entità clinica è significativamente associata alla comparsa di eventi cardiovascolari, anche in età precoce. La SM, dunque, è stata riconosciuta universalmente come un marker clinico per l'individuazione precoce di malattie cardiovascolari e di diabete mellito di tipo 2.

Nella popolazione generale la prevalenza della sindrome metabolica appare notevolmente aumentata nei soggetti obesi rispetto a quelli normopeso. In età adulta è stata evidenziata una prevalenza della SM variabile tra il 17.8% e il 34.1%, mentre in età pediatrica si passa da una prevalenza minima dello 0.2% in Europa a picchi del 9.5% negli Stati Uniti. Tali dati aumentano al 12.4% e fino anche al 44.2% nei ragazzi obesi [19].

In letteratura appare abbastanza evidente, dunque, un'associazione tra obesità e sindrome metabolica. In considerazione quindi della particolare predisposizione delle pazienti con sindrome di Turner al sovrappeso e all'obesità, tenendo anche conto del loro aumentato rischio cardiovascolare rispetto alla popolazione generale, con il nostro studio abbiamo voluto descrivere la prevalenza della sindrome metabolica nella sindrome di Turner e analizzare la relazione tra SM e composizione corporea, adiposità viscerale e caratteristiche cliniche nelle pazienti con sindrome di Turner analizzate. La prevalenza della

SM nella sindrome di Turner è risultata essere, nella nostra casistica, pari al 4.7%, con valori superiori nei soggetti obesi rispetto a quelli non obesi. Questo dato appare inferiore a quanto riportato nella popolazione generale e ciò supporta quindi l'ipotesi che le caratteristiche dismetaboliche proprie della sindrome di Turner, quali le anomalie del metabolismo glucidico e lipidico e l'ipertensione, non possano essere considerate una causa importante dell'aumentato rischio cardiovascolare riportato in questa condizione.

La sindrome metabolica ha un'eziopatogenesi complessa, in cui un ruolo centrale è giocato dall'obesità e dall'insulino-resistenza. Per questo motivo abbiamo diviso le pazienti in due gruppi, comparando poi le varie caratteristiche metaboliche in base alla presenza o meno di obesità.

Le pazienti con sindrome di Turner non obese hanno mostrato un profilo metabolico più favorevole, ma, complessivamente, la frequenza di sindrome metabolica non è risultata differente in modo del tutto significativo tra i due gruppi. Nella nostra casistica, infatti, l'11.7% delle pazienti presentava insulino-resistenza e l'indice HOMA-IR è risultato significativamente aumentato nelle ragazze obese rispetto a quelle non obese, ma poi l'insulino-resistenza di per sé non è stata significativamente associata alla sindrome metabolica. Tutto ciò confermerebbe l'ipotesi che l'obesità, e in particolare l'adiposità viscerale, sia direttamente legata all'insulino-resistenza, ma farebbe anche supporre che nelle pazienti con sindrome di Turner la ridotta sensibilità all'insulina non predisponga alle altre anomalie metaboliche tipiche della SM.

Nonostante, poi, l'obesità correli positivamente con la presenza di SM, in realtà, nel nostro studio, l'indice di massa corporea (BMI), da solo, utilizzato in prima istanza per dividere le pazienti in obese e non obese, non è risultato un buon predittore di rischio metabolico nella sindrome di Turner. Questo dato, probabilmente dipende dalla particolare composizione antropometrica delle pazienti con sindrome di Turner e dal fatto che il BMI è in grado di rappresentare solo in maniera approssimativa la quota adiposa dell'individuo. Esso, infatti, non può distinguere la massa magra dalla massa grassa e non può essere correlato ai depositi di grasso viscerale, che sono quelli implicati nella patogenesi delle anomalie metaboliche e che non necessariamente sono aumentati nella sindrome di Turner, nonostante un aumento del BMI e dell'adiposità totale. La questione può essere risolta tramite la misurazione della circonferenza della vita, che è considerata un buon indice indiretto della quantità di tessuto adiposo profondo, e l'uso della bioimpedenziometria, che è in grado di identificare quantitativamente la massa grassa e l'indice di grasso viscerale e di distinguere, quindi, l'obesità generale da quella viscerale, significativamente associata allo sviluppo di SM. È proprio il grasso viscerale, infatti, ad avere un ruolo predominante nella patogenesi delle alterazioni metaboliche legate all'eccesso ponderale. Esso, più precisamente, determina un'aumentata concentrazione di acidi grassi liberi a livello dei circoli portale e sistemico, contribuendo all'accumulo di lipidi in tessuti diversi da quello adiposi, in particolare a livello di muscolo e fegato. Questo fatto, poi, predispone all'insulino-resistenza, attraverso una diminuzione della clearance dell'insulina epatica. Il tessuto adiposo, inoltre, è in grado di produrre esso stesso delle proteine, le adipochine, dotate di svariati effetti biologici, con un impatto su diversi meccanismi fisiologici, come appunto la sensibilità insulinica, l'angiogenesi, la regolazione della pressione sanguigna e il metabolismo lipidico, i quali, se alterati, si associano allo sviluppo di malattie cardiovascolari.

Nella popolazione generale, poi, l'obesità e la ridotta sensibilità all'insulina sono considerate fattori causali importanti anche nell'insorgenza dell'ipertensione, anche se essa è probabilmente una condizione secondaria a una combinazione di insulino-resistenza, disfunzione autonoma e anomalie strutturali e funzionali dei vasi. La letteratura riporta una prevalenza di ipertensione moderata pari al 30% circa delle pazienti con sindrome di Turner [20]. Nel nostro lavoro, tuttavia, è stata riscontrata ipertensione solo nel 14% delle pazienti e gli elevati valori pressori non sono risultati significativamente associati né all'obesità né all'insulino-resistenza. È possibile, quindi, che nella patogenesi dell'ipertensione nella sindrome di Turner siano coinvolti maggiormente fattori strutturali e di regolazione vasale e fattori genetici, piuttosto che quelli metabolici.

Conclusioni

In conclusione, le pazienti affette da sindrome di Turner presentano una prevalenza di sindrome metabolica minore rispetto alla popolazione generale. Nonostante le anomalie del metabolismo glucidico e lipidico e l'ipertensione siano aspetti clinici importanti della sindrome di Turner, quindi, questo dato rilevato sulla prevalenza della sindrome metabolica supporterebbe l'ipotesi che le caratteristiche metaboliche della sindrome di Turner non possano essere considerate di per sé una causa importante dell'aumentato rischio cardiovascolare riportato in questa condizione.

Il solo indice di massa corporea (BMI), infine, nella sindrome di Turner non è risultato essere un buon parametro per valutare il rischio di complicanze metaboliche. Esso, infatti, riflette una condizione generale di obesità, ma non necessariamente di adiposità viscerale e, considerando la particolare composizione antropometrica della sindrome di Turner, in definitiva rappresenta in maniera solo approssimativa la quota adiposa. La misurazione della circonferenza della vita in prima battuta e, soprattutto, lo studio bioimpedenzometrico, al contrario, possono essere considerati efficaci nell'individuare, anche nella sindrome di Turner, i depositi di grasso viscerale, ossia quella quota di tessuto adiposo dotata di un ruolo predominante nella patogenesi delle alterazioni metaboliche legate all'eccesso ponderale.

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e metaboliche delle pazienti con sindrome di Turner (ST) obese e non obese.

Caratteristiche	ST obese (n=16)	ST non obese (n=69)	P
Età (anni)	23.29±11.6	27.92±11.7	0.16
BMI (Kg/m ²)	28.54±4.56	21.75±4.35	<0.001
Massa grassa (%)	33.60±3.74	20.49±7.46	<0.001
Indice di grasso viscerale	5.14±1.95	2.06±1.32	<0.001
Massa magra (%)	66.41±3.74	79.50±7.86	<0.001
- Massa muscolare (%)	63.03±3.56	75.61±7.43	<0.001
- Massa proteica (%)	15.83±1.25	19.99±2.88	<0.001
Acqua corporea (%)	47.20±2.62	55.41±5.62	<0.001
Circonferenza vita (cm)	84.05±11.5	71.04±11.17	<0.001
Trigliceridi (mg/dl)	96.87±51.21	77.33±52.43	0.18
Colesterolo HDL (mg/dl)	64.87±14.66	65.53±14.43	0.86
Press sistolica (mmHg)	115.31±14.31	114.63±14.27	0.86
Press diastolica (mmHg)	69.37±9.93	71.05±9.96	0.54
Glicemia (mg/dl)	81.62±13.2	75.63±6.7	0.01
Insulina (µUI/ml)	7.41±5.87	5.07±1.16	0.002
HOMA-IR	1.57±1.2	0.95±1.16	0.005

Tabella 2. Prevalenza delle varie componenti della SM nelle pazienti con sindrome di Turner obese e non obese.

Componenti della SM	ST obese (n=16)	ST non obese (n=69)	P
CV patologica (%)	15 (96.9)	16 (23.1)	<0.001
Ipertrigliceridemia (%)	2 (12.5)	4 (5.8)	0.69
Colesterolo HDL basso (%)	2 (12.5)	9 (13)	0.72
Ipertensione (%)	2 (12.5)	10 (14.5)	0.73
Iperglicemia o DM (%)	2 (12.5)	2 (2.8)	0.31

Tabella 3. Valori degli indici di adiposità nelle pazienti con e senza SM.

Parametri	ST con SM	ST senza SM	P
BMI (kg/m ²)	28.71±4.33	22.75±4.18	0.006
Massa grassa (%)	32.70±2.99	21.73±8.60	0.01
Indice di grasso viscerale	5.25±1.70	2.30±1.63	0.001
Circonferenza della vita (cm)	85.83±4.50	72.77±11.13	0.05
CV/Altezza	0.57±0.05	0.50±0.06	0.02

Bibliografia

1. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS et al. Turner syndrome in adulthood. *Endocrine Reviews* 2002;23(1):120-140.
2. Price WH, Clayton JF, Collyer S et al. Mortality ratios, life expectancy and causes of death in patients with Turner's syndrome. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1986;40:97-102.
3. Naeraa RW, Gravholt CH, Hanses J et al. Mortality in Turner syndrome. In: Turner syndrome in a lifespan perspective: research and clinical aspects, Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 1995.
4. Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1975;40:670-674.
5. Heinrichs C, Bourdoux P, Saussez C et al. Blood spot follicle-stimulating hormone during early postnatal life in normal girls and Turner's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994;78:978-981.
6. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *American Journal of Cardiology* 1984;53:489-855.
7. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;101:E11.
8. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994;343:260-269.
9. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994;89:2545-2551.
10. Losordo DW, Bourdoux P, Kearney M et al. Variable expression of estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994;89:1501-1510.
11. Selzaman CH, Gaynor JS, Turner AS et al. Ovarian ablation alone promotes aortic intimal hyperplasia and accumulation of fibroblast growth factor. *Circulation* 1998;98:2049-2054.
12. Gravholt CH, Naeraa RW, Nycholm B et al. Glucose metabolism, lipid metabolism and cardiovascular risk factors in adult Turner syndrome: the impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care* 1998;21:1062-1070.
13. Nielsen J, Johansen K, Yde H. The frequency of diabetes mellitus in patients with Turner's syndrome and pure gonadal dysgenesis. Blood glucose, plasma insulin and growth hormone level during an oral glucose tolerance test. *Acta Endocrinologica* 1969;62:251-269.
14. Ambruzzi AM, Cremisini Carosi F. La sindrome metabolica. Sovrappeso ed obesità: vera epidemia sociale del terzo millennio. *Istituto per gli affari sociali*:237-258.
15. Freedman DS, Srinivasan SR, Valdez RA et al. Secular increases in relative weight and adiposity among children over two decades: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1997;99:420-426.
16. Freedman DS, Srinivasan SR, Burke GL et al. Relation of body fat distribution to hyperinsulinemia in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1987;46:403-410.
17. Joliffe CJ, Jansen I. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. *Journal of American College of Cardiology* 2001;49:891-899.
18. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
19. Lafortuna CL, Adorni F, Agosti F et al. Prevalence of the metabolic syndrome among extremely obese adolescents in Italy and Germany. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010;88:14.
20. Nathwani NC, Unwin R, Brook CG et al. Blood pressure and Turner syndrome. *Clinical Endocrinology* 2000;52:371-377.