

**Maria C. de A. Armani
Alexandre Duarte Baldin
Sofia H.V. Lemos-Marini
Maria Tereza M. Baptista
Andréa T. Maciel-Guerra
Gil Guerra-Junior**

Laboratório de Crescimento e Composição Corporal (MCAA, ADB, SHVL-M, GG-J) – Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) e Departamento de Pediatria (SHVL-M, GG-J) – Faculdade de Ciências Médicas; e Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo – GIEDDS – (MTMB, ATM-G, GG-J), UNICAMP, Campinas, SP.

*Recebido em 14/05/04
Revisado em 11/08/04
Aceito em 05/10/04*

RESUMO

Objetivo: Avaliar a presença de resistência insulínica (RI) e alterações lipídicas na síndrome de Turner (ST), correlacionando com idade, cariótipo, pressão arterial (PA), estatura, peso, índice de massa corporal (IMC) e desenvolvimento puberal. **Casística e Métodos:** Estudo transversal em 35 pacientes com ST confirmada pelo cariótipo (5 a 43 anos), sem uso prévio de anabolizantes ou hGH, avaliando PA, desenvolvimento puberal, antropometria, medidas de cintura (C) e quadril (Q), colesterol total, HDL, triglicérides (TGC), LDL, insulina e glicose. Foram calculados os índices de HOMA e QUICKI, e a relação glicose/insulina (G/I). Para a análise descritiva dos dados foram aplicados os testes de Mann-Whitney e Spearman. **Resultados:** Dez pacientes tinham >20 anos. O cariótipo 45,X ocorreu em 17, e 6 com aberrações estruturais; não houve diferenças das variáveis em relação aos cariótipos. Quinze eram impúberes e 20 púberes; os TGC e o HOMA foram significativamente maiores na puberdade, e a G/I menor. Sete com estatura normal, 8 com IMC >25Kg/m² (6 entre 25 e 30, e 2 >30), 19 com C/Q >0,85. O colesterol foi de 180 ± 42mg% (4 >240); o HDL de 57 ± 16mg%; o LDL de 99 ± 34mg%; os TGC de 108 ± 96mg% (2 >200); o HOMA de 1,01 ± 0,71; o QUICKI de 0,4 ± 0,04 e a G/I de 23,5 ± 12,1 (2 <7,0). **Conclusões:** Observaram-se alterações no perfil lipídico independentemente de faixa etária, cariótipo, PA e obesidade, porém agravadas pela RI, que foi menos frequente do que descrita na literatura, parecendo relacionada à idade cronológica, obesidade e reposição estrogênica. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:278-285)

Descritores: Diabetes; Hiperlipemia; Hipertensão arterial; Obesidade; Resistência insulínica; Síndrome de Turner

ABSTRACT

Evaluation of Insulin Resistance and Lipid Profile in Turner Syndrome.

Objective: To evaluate the presence of insulin resistance (IR) and changes in lipid profile in Turner Syndrome (TS), and to check the influence of age, karyotype, systemic arterial hypertension (SAH), height, weight, body mass index (BMI), and pubertal development. **Patients and Methods:** A transversal study of 35 TS patients, confirmed with karyotype (5 to 43 years), without previous use of anabolic steroid or hGH, with evaluation of blood pressure, pubertal development, anthropometric data, measurement of waist (W), hip (H), W to H ratio, total cholesterol, HDL, triglycerides (TGC), LDL, insulin and glucose. HOMA and QUICKI indexes were calculated, as well as glucose to insulin ratio (G/I). Data were examined by the Mann-Whitney and Spearman tests. **Results:** Ten patients were >20 years. Seventeen had a 45,X karyotype and 6 structural aberrations; differences of the variables in relation to the karyotypes were not observed; 15 were nonpubertal and 20 pubertal; TGC and HOMA were significantly higher in puberty, while G/I was lower. Seven had normal height, 8 had BMI >25Kg/m² (6 between 25 and 30, and 2 >30), and 19 W/H >0.85. Cholesterol levels were 180 ± 42mg% (4 >240);

HDL $57 \pm 16\text{mg}\%$; LDL $99 \pm 34\text{mg}\%$; TGC $108 \pm 96\text{mg}\%$ ($2 > 200$); HOMA 1.01 ± 0.71 ; QUICKI 0.4 ± 0.04 and G/I 23.5 ± 12.1 ($2 < 7.0$). **Conclusions:** Changes were observed in lipid profile independent of age, karyotype, SAH and obesity, but associated with IR. The frequency of IR was lower than described in literature, and seems to be directly linked to chronological age, obesity and estrogen therapy. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:278-285)

Keywords: Diabetes; Hypercholesterolemia; Insulin resistance; Obesity; Systemic hypertension; Turner syndrome

ASÍNDROME DE TURNER (ST) caracteriza-se citogeneticamente pela presença de um cromossomo X normal e a perda parcial ou total do outro cromossomo sexual (1). Ocorre em aproximadamente 1:2130 nativos do sexo feminino (2). Seus sinais clínicos mais importantes são a baixa estatura (3), a altura final está, em média, entre 142 e 147cm (4), podendo variar de acordo com a altura dos pais (5), e a disgenesia gonadal, levando à amenorréia primária, atraso no desenvolvimento puberal e esterilidade (6). Podem ser observadas, também, algumas anomalias congênitas e adquiridas, como problemas cardiovasculares e renais, deficiência auditiva, hipertensão, doenças tireoidianas, osteoporose e obesidade, entre outras. Encontra-se, ainda, uma grande variabilidade de sinais dismórficos, como pescoço curto e/ou alado, tórax largo e em escudo, *cubitus valgus*, baixa implantação dos cabelos na nuca, orelhas proeminentes e de implantação baixa, entre outros (3).

A hipertensão arterial tem sido documentada nestas pacientes, observando-se elevação dos níveis sistólico e diastólico após monitorização pressórica em 24 horas. Tanto a pressão sistólica quanto a diastólica decaem após o início da reposição com hormônios sexuais (7). Duas alterações metabólicas podem levar ao aparecimento da doença cardiovascular precocemente: o aumento dos níveis lipídicos e a resistência à insulina, com conseqüente hiperinsulinemia, que contribui para o surgimento de hipertensão e diabetes.

Um achado na ST é a intolerância aos carboidratos, com características semelhantes às de diabetes mellitus não dependente de insulina (2). Cerca de 50% dos adultos têm uma resposta alterada ao teste de tolerância à glicose (7,8). Esta intolerância melhora com o tratamento com hormônios sexuais ao longo do tempo, devendo ocorrer, em parte, devido aos efeitos destes esteróides na performance física, composição corporal, eixo GH-IGF e pressão arterial (9). Também já foram demonstrados níveis aumenta-

dos de colesterol entre adolescentes com ST sem qualquer tratamento hormonal prévio (10).

A tendência à obesidade é observada nas portadoras de ST, sendo seu índice de massa corporal significativamente superior em relação à população controle, tanto antes da puberdade (10) como em adultas (8,11). Portanto, a hipertensão essencial, a obesidade, a intolerância aos carboidratos, a hiperinsulinemia e a hiperlipemia fazem com que as pacientes com ST tenham maior risco de complicações cardiovasculares, principalmente doenças coronarianas (12).

Assim sendo, o objetivo deste estudo foi avaliar, em um corte transversal, a presença de resistência insulínica e alterações no perfil lipídico de um grupo de pacientes com ST, e correlacionar com a idade, o cariótipo, a presença de hipertensão arterial sistêmica, a estatura, o peso, o índice de massa corporal e a presença de desenvolvimento puberal.

CASUÍSTICA

Foram avaliadas 35 pacientes com diagnóstico clínico e citogenético de ST acompanhadas rotineiramente no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas (SP). Nenhuma das pacientes havia utilizado esteróides anabolizantes ou hormônio de crescimento e estavam eutireoidianas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP. As pacientes foram incluídas no estudo após a assinatura do termo de consentimento pós-informado por parte das mesmas ou seus responsáveis.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, no qual os dados clínicos foram obtidos a partir de informações da consulta médica atual e do prontuário de cada paciente existente no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HC - UNICAMP.

Os seguintes parâmetros foram avaliados: idade (anos), hipertensão arterial sistêmica (sim ou não), peso, estatura e desenvolvimento puberal. A pressão arterial foi aferida nas posições dorsal, sentada e ortostática, no início e no final da consulta, utilizando-se manguito apropriado para a idade e diâmetro do braço das pacientes. Foi calculada a média das medidas e considerada hipertensão arterial sistêmica quando este valor encontrado estava acima do percentil 95 dos

valores para o sexo feminino descritos por Blumenthal e cols. (13). De acordo com o desenvolvimento puberal, as pacientes foram classificadas em 2 grupos: impúberes (telarca no estadio I, segundo critérios de Tanner e Whitehouse, 1976 [14]), ou púberes (telarca no estadio maior que I). Em relação à reposição estrogênica, esta informação foi avaliada apenas nas pacientes com faixa etária em que esta reposição estava indicada na ausência de desenvolvimento puberal espontâneo e com a elevação das gonadotrofinas séricas.

A partir dos dados de idade, peso e estatura, foram calculados os escores de desvio-padrão (z) do peso, da estatura e do índice de massa corporal ($IMC = Kg/m^2$), utilizando como padrão os dados do *National Center of Health Statistics* de 2000. Também foi calculado o z da estatura em relação aos dados de outras pacientes com ST (15). Foram, ainda, calculadas as medidas da cintura e do quadril (cm) e sua relação, utilizando-se as técnicas propostas por Hall, Froster-Iskenius e Allanson (1989) (16), sendo considerados normais os valores menores ou iguais a 0,85 (17).

Também foi avaliado o cariótipo (com contagem mínima de 50 metáfases), e com este dado as pacientes foram classificadas em 3 grupos: 45,X; aberrações estruturais com ou sem mosaicismos; e mosaicismos na ausência de aberrações estruturais. A avaliação molecular por PCR de seqüências do cromossomo Y (SRY, TSPY e DYZ3) foi realizada em todas as pacientes 45,X e naquelas com fragmentos cromossômicos (cromossomos marcadores) em que não era possível identificar a origem deste material apenas pelo estudo citogenético.

Todas as pacientes incluídas no estudo foram submetidas a uma coleta única de sangue no período da manhã, após jejum mínimo de 10 horas para dosagem de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides e glicemia, pelo método enzimático colorimétrico, e insulinemia, por ELISA (DSL-10-1600). A lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculada de acordo com a equação colesterol - HDL - (triglicérides/5) (18). Os valores considerados normais para colesterol foram <170mg% para pacientes até 20 anos e <200mg% para pacientes acima de 20 anos; para o HDL, >40mg%, independente da idade; para o LDL <110mg% para pacientes abaixo de 20 anos e <130mg% para acima de 20 anos; e para triglicérides, <130mg% para pacientes até 20 anos e <150mg% para pacientes acima de 20 anos (19,20).

A avaliação da resistência insulínica foi feita utilizando-se os índices HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) (21,22) e QUICKI (*Quantitative Insulin*

Sensitivity Check Index) (23). HOMA foi calculado pela fórmula: [glicose (mMol/L) x insulina (mUI/mL)]/22,5, e QUICKI por $1/[\log \text{insulina (mUI/mL)} + \log \text{glicose (mg/dL)}]$. Também foi calculada a relação da glicose (mg/dL) pela insulina (mUI/mL) (24-26). Os valores considerados normais para cada um destes métodos foram: HOMA <3,5 (27,28); QUICKI <0,47 (27-29); e G/I <7 (24-26).

Os dados foram arquivados e analisados em Programa SPSS para Windows (versão 11.0, 2001). Realizou-se inicialmente uma análise descritiva dos dados, com cálculos de média, mediana e desvio-padrão. Todas as variáveis foram analisadas entre si, duas a duas, utilizando-se o teste de correlação de Spearman, e o teste de Mann-Whitney em relação aos grupos de puberdade e cariótipo. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$.

RESULTADOS

A idade das 35 pacientes incluídas no estudo variou de 5 a 43 anos (17 ± 8 anos), sendo 10 acima de 20 anos. Todas eram normotensas.

Em relação à constituição cromossômica, 17 (48,6%) apresentaram cariótipo 45,X; 6 (17,1%) com aberrações estruturais [1 com 46,X,i(Xq); 2 com 45,X/46,X,i(Xq); 2 com 45,X/46,X(r); e 1 com 45,X/46,XX/47,XX+mar(Y-)] e 12 (34,3%) com mosaicismos sem aberração estrutural [11 com 45,X/46,XX; e 1 com 45,X/47,XXX]. Em nenhuma foram encontradas as seqüências do cromossomo Y pesquisadas.

Quanto ao desenvolvimento puberal, 15 (42,8%) eram impúberes no momento deste estudo (5 a 18 anos, $11,3 \pm 3,5$ anos, mediana de 10 anos), e, entre as demais 20 que já haviam iniciado a puberdade, 5 haviam feito de forma espontânea e 15 induzida por reposição estrogênica. Entre as ainda impúberes, apenas uma havia iniciado recentemente tanto o acompanhamento no serviço quanto esta reposição, aos 17 anos de idade. Entre as 20 púberes, 10 estavam ainda em desenvolvimento (11 a 18 anos, $16,2 \pm 2,4$ anos, mediana de 17 anos) e as demais 10 foram consideradas adultas (21 a 43 anos, $26,6 \pm 7,3$ anos, mediana de 23 anos) por estarem menstruando há mais de 2 anos regularmente, e por terem velocidade de crescimento menor que 0,5cm no último ano.

Sete pacientes apresentaram estatura dentro dos valores normais da população de referência, ou seja, acima de -2 DP (NCHS, 2000). Nas 10 pacientes com idade >20 anos, a estatura final foi de $145,3 \pm 8$ cm.

Em relação à obesidade, apenas uma apresentou este diagnóstico, com base no z do IMC acima de +2 DP, no entanto, 6 apresentavam IMC entre 25 e 30Kg/m² e 2 >30Kg/m². Analisando-se a relação cintura e quadril, 19 pacientes apresentaram esta relação maior que 0,85 (tabela 1).

Em relação às dosagens séricas do colesterol total, 11 das 25 (44%) pacientes menores de 20 anos apresentaram valores >170mg%, sendo 6 delas >200mg%; e entre as 10 maiores de 20 anos, 5 (50%) apresentaram valores >200mg%. Em relação ao HDL, uma paciente abaixo de 20 anos e outra acima de 20 anos apresentaram valores <40mg%. Quanto ao LDL, 6 das 25 (24%) pacientes abaixo de 20 anos apresentaram valores >110mg%, sendo 2 >130mg%, enquanto que 4 das 10 (40%) pacientes acima de 20 anos tiveram valores >130mg%. Quanto aos triglicérides, 4 das 25 (16%) pacientes abaixo de 20 anos apresentaram valores >130mg%, sendo 3 delas >150mg%; e entre as 10 acima de 20 anos, 2 (20%) apresentaram valores >150mg% (tabelas 2 e 3).

Levando-se em consideração os valores normais para HOMA e QUICKI, nenhuma das pacientes deste estudo apresentou valores elevados. Apenas três (8,6%) pacientes apresentaram a relação G/I <7. As 3 tinham idades entre 17 e 18 anos, estavam em puberdade

induzida por reposição estrogênica, apenas uma era obesa (IMC >30Kg/m²), e 2 delas (1 obesa e outra não) tinham a relação C/Q >0,85. A paciente com obesidade apresentava, também, aumento importante do colesterol (256mg%) e dos triglicérides (601mg%). A outra sem obesidade, mas com relação entre C/Q elevada, apresentava colesterol de 228mg% e LDL de 176mg%, com triglicérides de 134mg%; e a outra sem obesidade e com a relação entre C/Q normal tinha LDL de 110mg%, com colesterol de 187mg% e triglicérides de 111mg%.

Observou-se correlação positiva entre colesterol total e frações e triglicérides, e entre os índices de HOMA e QUICKI. É importante notar a correlação entre a relação G/I e os índices HOMA e QUICKI. Não foi observada correlação entre estas variáveis avaliadas e o z do peso e do IMC, e a relação C/Q.

Avaliando-se as variáveis da tabela 4, em relação aos grupos de cariótipo não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. No entanto, em relação aos grupos de puberdade (com ou sem puberdade), observou-se aumento significativo dos triglicérides no grupo com puberdade (191 ± 45; p= 0,024), assim como do HOMA (1,28 ± 0,78; p= 0,01), e diminuição significativa da relação G/I (18,4 ± 10,5; p= 0,01).

Tabela 1. Dados antropométricos de 35 pacientes com síndrome de Turner.

	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	DP
z P (nl)	-5,97	1,60	-1,70	-1,57	1,85
z E (nl)	-5,05	0,06	-2,87	-3,03	1,18
z E (ST)	-1,86	3,50	0,15	-0,06	1,30
z IMC (nl)	-3,58	2,09	-0,05	0,12	1,33
C/Q	0,75	1,18	0,87	0,86	0,08

z= escore de desvio-padrão; nl= em relação à população normal (NCHS, 2000);

P= peso; E= estatura; C= cintura; Q= quadril; ST= síndrome de Turner; DP= desvio-padrão

Tabela 2. Resultados das dosagens séricas em jejum de colesterol total e frações, triglicérides, glicose e insulina, e índices de resistência insulínica em 35 pacientes com síndrome de Turner.

	Média ± DP	Mediana	Varição
Colesterol (mg%)	180 ± 42	169	108 - 269
HDL (mg%)	57 ± 16	53	32 - 126
LDL (mg%)	99 ± 34	89	52 - 176
Triglicérides (mg%)	108 ± 96	84	39 - 601
Glicose (mg%)	82 ± 7	82	71 - 96
Insulina (µUI/ml)	4,9 ± 3,2	3,70	2,0 - 13,7
HOMA	1,01 ± 0,71	0,75	0,36 - 2,97
QUICKI	0,4 ± 0,04	0,40	0,33 - 0,46
Glicose/Insulina	23,5 ± 12,1	21,5	6,1 - 41,9

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo representam uma amostra de pacientes brasileiras com ST em diferentes faixas etárias, selecionadas ao acaso, eutireoidianas, e sem uso prévio de hormônio de crescimento recombinante humano ou esteróides anabólicos androgênicos.

A baixa estatura é um sinal predominante na ST (3), no entanto, nesta casuística de 35 pacientes, sete (20%) apresentaram estatura acima de -2 DP. Nas 10 pacientes com idade >20 anos, a estatura final (145,3 ± 8cm) foi semelhante às encontradas em vários estudos europeus, como o de Ranke e Grauer de 1994 (30), com 661 pacientes com ST (144,3 ± 6,7cm), ou mesmo do subgrupo escandinavo com 119 pacientes

Tabela 3. Resultados das dosagens séricas de colesterol total e triglicérides em 35 pacientes com síndrome de Turner.

Triglicérides (mg%)	Colesterol (mg%)			Total
	≥ 200	< 200 e > 170	≤ 170	
≥ 150	3	0	2	5
< 150 e > 130	1	0	0	1
≤ 130	7	6	16	29
Total	11	6	18	35

Tabela 4. Correlações significativas pelo teste de Spearman entre idade, z do IMC, relação entre cintura e quadril, colesterol total e frações, triglicérides, índices de HOMA e QUICKI, e relação entre glicose e insulina de 35 pacientes com síndrome de Turner.

	Idade	Colesterol	Triglicérides	HDL	LDL	HOMA	QUICKI	G/I
Idade		r= 0,426 p= 0,011	r= 0,542 p= 0,001	NS	NS	r= 0,541 p= 0,001	r= -0,54 p= 0,001	r= -0,49 p= 0,003
Colesterol			r= 0,522 p= 0,001	r= 0,621 p= 0,0001	r= 0,672 p= 0,0001	NS	NS	NS
Triglicérides				NS	NS	r= 0,554 p= 0,001	r= -0,55 p= 0,001	r= -0,54 p= 0,001
HDL					r= 0,484 p= 0,003	NS	NS	NS
LDL						NS	NS	NS
HOMA							r= -1,00 p= 0,00001	r= -0,94 p= 0,0001
QUICKI								r= 0,94 p= 0,0001
G/I								

neste mesmo estudo ($147,2 \pm 7,1$ cm), ou ainda dos estudos dinamarqueses de Naeraa e Nielsen de 1990 (31) ($146,8 \pm 5,8$ cm) e Gravholt e Naeraa de 1997 ($146,7 \pm 6,6$ cm) (11). Estes estudos mostram que as pacientes com ST são aproximadamente 20cm mais baixas que as respectivas populações de referência.

Vários estudos têm demonstrado uma maior incidência de obesidade na ST, tanto na infância, como principalmente na vida adulta (8,10,11,32-34). Observou-se apenas uma paciente com z do IMC acima de +2 DP; no entanto, oito tinham IMC acima de $25\text{Kg}/\text{m}^2$ (sendo 2 acima de 30), e 19 com aumento da relação entre cintura e quadril, podendo significar um excesso de gordura localizado na região abdominal, o que também já havia sido mostrado por Gravholt e Naeraa (1997) (11). Estes resultados podem significar ou um excesso de gordura localizado na região abdominal, o que também já havia sido mostrado por Gravholt e Naeraa (11), ou que o IMC não seja um índice confiável na avaliação da obesidade na ST, ou, ainda, que realmente nesta amostra não tenha sido detectada a obesidade, tendo em vista a orientação rotineira no Ambulatório para a sua prevenção.

Embora a hipertensão arterial sistêmica, com elevação tanto dos níveis sistólicos como diastólicos, tenha sido documentada na ST (3), nenhuma das pacientes deste estudo apresentou qualquer alteração nesta avaliação, independentemente da faixa etária ou da reposição estrogênica. Talvez com o refinamento da avaliação da pressão arterial, como a medida em 24 horas, resultados diferentes seriam observados.

Gravholt e cols. (7), avaliando a pressão arterial durante 24 horas de 26 mulheres adultas com ST, observaram um aumento da pressão arterial (diastólica e sistólica, diurna e noturna) antes da reposição estrogênica, com diminuição significativa da diastólica diurna após o tratamento com esteróides sexuais.

Com relação às alterações lipídicas encontradas, pode-se dizer que não seguiram um padrão, pois os achados anormais tanto de colesterol total como de suas frações não se correlacionaram com a idade, a puberdade ou a reposição estrogênica. Os mesmos resultados foram observados por Ross e cols. (10) e Van Teunenbroek e cols. (35). Em todos, o comprometimento maior ocorreu com o colesterol total e com os triglicérides. Os valores baixos de HDL frequentemente descritos em obesas não foram observados nesta amostra, possivelmente devido à baixa incidência de obesidade. A possível explicação está no fato de que a evidente diminuição dos níveis estrogênicos em qualquer faixa etária da ST poderia não estar contribuindo na redução do colesterol total (10,36,37).

Nas 10 pacientes deste estudo com mais de 20 anos, 5 tinham colesterol total menor que 200mg%, 9 com HDL acima de 40mg% e 8 com triglicérides menor que 150mg%. Uma única paciente com valores de colesterol e triglicérides muito elevados (256mg% e 601mg%, respectivamente) tinha 18 anos de idade, recebia reposição estrogênica há pelo menos 4 anos, embora apresentasse IMC de $34,8\text{Kg}/\text{m}^2$, relação entre cintura e quadril de 1,0 e relação entre glicose e insulina de 6,9. A obesidade e a resistência insulínica poderiam explicar as anormalidades lipídicas (38).

Outra explicação para este caso seria a paciente ter a Hiperlipidemia Familiar Combinada, forma mais freqüente de hiperlipidemia primária e freqüentemente associada à resistência insulínica (39-42). Neste estudo, observou-se associação do aumento dos triglicérides com a reposição estrogênica, efeito este, provavelmente secundário à resistência insulínica.

Existem vários métodos descritos na literatura para avaliar a resistência insulínica, sendo o padrão-ouro para esta avaliação o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico (43). No entanto, devido às dificuldades para a aplicação do *clamp* na rotina clínica da avaliação de pacientes de risco para resistência insulínica, alguns métodos simples, com apenas avaliação basal da glicemia e insulinemia, têm sido utilizados, todos eles padronizados em relação ao *clamp*. Os principais têm sido os índices HOMA (21,22) e QUICKI (23), além da relação entre glicose e insulina (24-26).

Considerando os valores normais para estes 3 métodos simplificados (24-29), nenhuma das pacientes deste estudo apresentaria resistência insulínica segundo HOMA e QUICKI, e 3 o fariam pela relação entre glicose e insulina. Destas três pacientes, uma já foi descrita e discutida anteriormente, e as outras duas não eram obesas e apresentavam-se com valores normais de triglicérides, porém uma com colesterol total de 228mg% e LDL de 176mg% e outra, respectivamente, com 187mg% e 110mg%. De acordo com outros estudos, observou-se associação de resistência insulínica e reposição estrogênica (7,8,44-46).

A descrição de resistência insulínica na ST tem sido freqüentemente associada às mulheres adultas, obesas e com reposição estrogênica (7,8,44-46) ou com o tratamento com hormônio de crescimento recombinante humano (35,36,47,48). Portanto, neste estudo, não se observou uma freqüência maior de resistência insulínica possivelmente devido ao pequeno número de mulheres adultas avaliadas, com baixa prevalência de obesidade, sem tratamento com hormônio de crescimento, e grande parte delas ainda sem a completa reposição estrogênica.

Não se observou correlação entre as alterações no perfil lipídico ou resistência insulínica e os grupos de constituição cromossômica, diferentemente dos resultados de Cicognani e cols. (45), que encontraram resistência insulínica apenas nas pacientes portadoras de cariótipo sem mosaicismo.

Concluindo, foram observadas alterações no perfil lipídico agravadas pela resistência insulínica, porém independentes de faixa etária, de cariótipo, de níveis de pressão arterial e da presença de obesidade neste grupo de mulheres com ST. A resistência

insulínica, não observada neste estudo com a freqüência descrita na literatura, parece estar diretamente ligada à idade, à obesidade e à reposição estrogênica.

Portanto, de uma forma geral, na ST há a necessidade constante de orientação na prevenção da obesidade, nos casos em tratamento com hormônio de crescimento, deve-se lembrar que apesar do mesmo poder exercer um efeito benéfico sobre o lipidograma, com diminuição do colesterol total e do LDL e aumento do HDL, também pode induzir a resistência insulínica, e a reposição estrogênica que pode agravar este quadro e ser mais um fator de risco para a obesidade nestas pacientes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à FAPESP (Processo nº 02-13021-1 para GGJr) e ao CNPq (Processo nº 302714/2003-0 para GGJr).

REFERÊNCIAS

1. Ford CE, Jones KW, Polani PE, Almeida JC, Briggs JH A. Sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959;1:711-3.
2. Nielsen J, Wohlert M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Birth Def* 1991;26:209-23.
3. Lippe B. Turner syndrome. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. Philadelphia:W.B. Saunders; 1996. p.387-422.
4. Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1421-44.
5. Massa GG, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of paternal height. *Pediatrics* 1991;88:1148-52.
6. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1810-3.
7. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's Syndrome. *Diabetes Care* 1998;21(7):1062-70.
8. Holl RW, Kunze D, Etzrodt H, Teller W, Heinze E. Turner's syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. *Eur J Pediatr* 1994;153:11-6.
9. Gravholt CH, Klausen IC, Weeke J, Christiansen JS. Lp(a) and lipids in adult Turner's syndrome: impact of treat-

- ment with 17 β -estradiol and norethisterone. **Atherosclerosis** 2000;150:201-8.
10. Ross J, Feuillean P, Long L. Lipid abnormalities in Turner's syndrome. **J Pediatr** 1995;126:242-5.
 11. Gravholt CH, Naeraa RW. Reference values for body proportions and body composition in adult women with Ullrich-Turner syndrome. **Am J Med Genet** 1997;72:403-8.
 12. Elsheikh M, Conway GS. The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome. **Clin Endocrinol** 1998;49:447-50.
 13. Blumenthal S, Epps RP, Heavenrich R, Lauer RM, Lieberman E, Mirkin B, et al. Report of the task force on blood pressure control in children. **Pediatrics** 1977;59:797-820.
 14. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. **Arch Dis Child** 1976;51(3):170-9.
 15. Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner's Syndrome. **Acta Paediatr Scand** 1988;343(Suppl):22-30.
 16. Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. **A handbook of normal physical measurements**. Oxford:Oxford Medical Publications; 1989.
 17. James WPT. The Epidemiology of obesity. In: Chadwick D, Cardew G, editors. **The origins and consequences of obesity**. 1st ed. Chichester:Wiley; 1996. p.1-16.
 18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of LDL cholesterol in plasma. **Clin Chem** 1972;18:499-502.
 19. Consenso Brasileiro de Cardiologia para Hiperlipidemias. 2001. <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/77Supl-III/dislipidemia.pdf>
 20. Morrison JA, James FW, Sprecher DL, Khoury PR, Daniels SR. Sex and race differences in cardiovascular disease risk factor changes in schoolchildren, 1975 - 1990: The Princeton School Study. **Am J Public Health** 1999;89:1708-14.
 21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia** 1985;28:412-9.
 22. Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City diabetes study. **Diabetes Care** 1996;19(10):1138-41.
 23. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitive check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85(7):2402-10.
 24. Burgert TS, Vuguin PM, Dimartino-Nardi J, Attie KM, Saenger P. Assessing insulin resistance: application of a fasting glucose to insulin ratio in growth hormone-treated children. **Horm Res** 2002;57:37-42.
 25. Silfen ME, Manibo AM, McMahon DJ, Levine LS, Murphy AR, Oberfield SE. Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenar-
 - che: the fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(6):2863-8.
 26. Vuguin P, Saenger P, Dimartino-Nardi J. Fasting glucose insulin ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarache. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(10):4618-21.
 27. Kanauchi M, Yamano S, Kanauchi K, Saito Y. Homeostasis model assessment of insulin resistance, quantitative insulin sensitivity check index, and oral glucose insulin sensitivity index in nonobese, nondiabetic subjects with high-normal blood pressure. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:3444-6.
 28. Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morio-ka T, Komatsu M, et al. Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment in normal range weight and moderately obese type 2 diabetic patients. **Diabetes Care** 2003;26:2426-32.
 29. Rabasa-Lhoret R, Bastard J, Jan V, Ducluzeau P, Andreelli F, Guebre F, et al. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:4917-23.
 30. Ranke MB, Grauer ML. Adult height in Turner's syndrome: results of a multinational survey 1993. **Horm Res** 1994;42:90-4.
 31. Naeraa RW, Nielsen J. Standards for growth and final height in Turner's syndrome. **Acta Paediatr Scand** 1990;79(2):182-90.
 32. Hanaki K, Ohzeki T, Ishitani N, Motozumi H, Matsuda-Ohtahara H, Shiraki K. Fat distribution in overweight patients with Ullrich-Turner syndrome. **Am J Med Genet** 1992;42(4):428-30.
 33. Ohzeki T, Hanaki K, Motozumi H, Ohtahara H, Urashima H, Shiraki K. Assessment of subcutaneous fat using ultrasonography in the Ullrich-Turner syndrome. **Am J Med Genet** 1993;46(4):450-2.
 34. Gravholt CH. Medical problems of adult Turner's syndrome. **Horm Res** 2001;56(suppl. 1):44-50.
 35. van Teunenbroek A, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Aanstoot HJ, Stijnen T, Hoogerbrugge N, Drop SLS, et al. Carbohydrate and lipid metabolism during various growth hormone dosing regimens in girls with Turner's syndrome. **Metabolism** 1999;48(1):7-14.
 36. Wilson DM, Frane JW, Sherman B, Johanson AJ, Hintz RL, Rosenfeld RG. Carbohydrate and lipid metabolism in Turner syndrome: effect of therapy with growth hormone, oxandrolone, and a combination of both. **J Pediatr** 1988;112(2):210-7.
 37. Friday KE, Drinkwater BL, Bruemmer B, Chesnut III C, Chait A. Elevated plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol levels in amenorrheic athletes: effects of endogenous hormone status and nutrient intake. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;77:1605-9.
 38. Saad MJA. Síndrome plurimetabólica. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, editores. **Tratado**

- de endocrinologia e cirurgia endócrina.** 1ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.141-6.
39. Grundy SM. Dietary therapy for different forms of hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1987;76(3):523-8.
40. Aitman TJ, Goldsland IF, Farren B, Crook D, Wong HJ, Scott J. Defects of insulin action on fatty acid and carbohydrate metabolism in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(4):748-54.
41. Bredie SJ, Tack CJ, Smits P, Stalenhoef AF. Nonobese patients with familial combined hyperlipidemia are insulin resistant compared with their nonaffected relatives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(7):1465-71.
42. Nakandakare ER, Quintão ECR. Dislipidemias primárias e secundárias a causas endócrinas. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, editores. **Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina.** 1ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.147-55.
43. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237(3):214-23.
44. Nielsen J, Johansen K, Yale 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 Endocrinol (Copenh)* 1969;62(2):251-69.
45. Cicognani A, Mazzanti L, Tassinari D, Pellacani A, Forabosco A, Landi L, et al. Differences in carbohydrate tolerance in Turner's Syndrome depending on age and karyotype. *Eur J Pediatr* 1988;148(1):64-8.
46. Caprio S, Boulware S, Diamond M, Sherwin RS, Carpenter TO, Rubin K, et al. Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:832-6.
47. Haeusler G, Frisch H. Growth hormone treatment in Turner's syndrome: short and long-term effects on metabolic parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36(3):247-53.
48. Weise M, James D, Leitner CH, Hartmann KK, Bohles HJ, Attanasio A. Glucose metabolism in Ullrich Turner syndrome: long-term effects of therapy with human growth hormone. German Lilly UTS Study Group. *Horm Res* 1993;39(1-2):36-41.

Endereço para correspondência:

Gil Guerra-Junior
Departamento de Pediatria
Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP
Cidade Universitária "Zeferino Vaz", s/nº
Caixa Postal 6.111
13083-970 Campinas, SP
Fax: (19) 3788-7322
E-mail: gilguer@fcm.unicamp.br