



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Caso clínico

Síndrome de Turner e diabetes *mellitus* – revisão da literatura a propósito de 4 casos



Joana Simões Pereira^{a,*}, Margarida Bastos^b, Joana Saraiva^b, Carolina Moreno^b, Rosa Dantas^c, Daniela Guelho^b, Nuno Vicente^b, Luís Cardoso^b, Diana Oliveira^b, Diana Martins^b e Francisco Carrilho^b

^a Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Universitário de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^c Serviço de Endocrinologia, Hospital Infante Dom Pedro – Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 5 de março de 2015

Aceite a 30 de setembro de 2015

On-line a 15 de novembro de 2015

Palavras-chave:

Síndrome de Turner

Diabetes *mellitus*

Monossomia X

R E S U M O

A síndrome de Turner (ST) é uma das cromossomopatias mais frequentes nas mulheres. Vários estudos revelaram associação entre ST e aumento da prevalência de diabetes *mellitus* (DM). Na consulta de endocrinologia do centro onde foi desenvolvido este trabalho foram seguidas 60 mulheres com ST até à data. Aqui, as doentes foram vigiadas considerando o seu risco aumentado de desenvolvimento de doenças metabólicas, nomeadamente as alterações do metabolismo dos hidratos de carbono. O principal objetivo deste artigo é realizar uma revisão da literatura acerca da associação entre DM e ST, tendo como ponto de partida as 4 doentes reportadas.

Os primeiros 3 casos correspondem a doentes com ST que desenvolveram DM tipo 2 (DM2). O diagnóstico de ST suspeitou-se por infertilidade, baixa estatura (BE) associada a amenorreia primária e amenorreia primária, tendo os cariótipos sido 45,X/46,X,i(Xq), 45,X e 45,X[18]/47,XXX[10]/46,XX[2], respetivamente. O diagnóstico de DM2 estabeleceu-se após prova de tolerância à glucose oral (PTGO), aos 40 e 47 anos, nas 2 primeiras doentes e após glicemias de jejum consecutivamente > 126 mg/dl, aos 34 anos, no terceiro caso. Foram medicadas com metformina, apresentando bom controlo metabólico. A quarta doente foi diagnosticada com ST aos 2 anos por BE, com cariótipo 45,X/46,X,i(Xq). Aos 10 anos foi-lhe diagnosticada DM1 e, posteriormente, tireoidite autoimune e doença celíaca. Esta doente tem apresentado insatisfatório controlo, tendo sido detetada, aos 32 anos, retinopatia diabética.

Os casos apresentados de DM2 foram facilmente controlados, apresentando-se em idades jovens, como previamente descrito. Contudo, é reconhecido que a mortalidade, sobretudo cardiovascular, é elevada nesta síndrome. Sabe-se também que a autoimunidade está aumentada na ST, o que contribui para o desenvolvimento de DM1. Foi demonstrada associação entre determinadas alterações citogenéticas e DM. São essenciais: o reconhecimento deste risco e estabelecimento de vigilância adequada, em equipa especializada e multidisciplinar.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Turner Syndrome and Diabetes mellitus – review of the literature regarding 4 case reports

A B S T R A C T

Turner syndrome (TS) is one of the most common chromosomal abnormalities in women. Several studies have shown an association between ST and increased prevalence of diabetes *mellitus* (DM). Sixty ST patients have been followed in the Endocrine clinics of the centre where this work was developed. These patients were regularly monitored considering their increased risk of developing metabolic disorders, in particular, changes in carbohydrates' metabolism. The aim of this article is to perform a review of literature on DM and ST, taking as its starting point the four reported cases.

Keywords:

Turner Syndrome

Diabetes *mellitus*

X monosomy

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: joanasimoespereira@gmail.com (J. Simões Pereira).

The first three women developed type 2 diabetes (T2DM). The diagnosis of TS was suspected by infertility, short stature (SS) associated with primary amenorrhea and primary amenorrhea, and the karyotype was 45,X/46,X,i(Xq), 45,X and 45X[18]/47,XXX[10]/46,XX[2], respectively. T2DM was established after oral glucose tolerance test, at the age of 40 and 47, respectively, in the first two cases, and after consecutive fasting glucose levels > 126 mg/dl, at 34, in the third case. They were all medicated with metformin, achieving good metabolic control. The fourth patient was diagnosed with ST at the age of 2 due to SS, with karyotype 45,X/46,X,i(Xq). At 10 she was diagnosed with T1DM, and subsequently with autoimmune thyroiditis and celiac disease. This patient has presented an unsatisfactory control, and she was diagnosed with diabetic retinopathy at the age of 42.

T2DM cases were easily controlled and were diagnosed at young ages, as previously described. However, it's recognized that mortality, especially cardiovascular, is augmented in this syndrome. It's also known that autoimmunity is increased in TS, which contributes to the development of T1DM. It was demonstrated association between certain cytogenetic alterations and DM. The recognition of this risk and the establishment of an adequate follow-up in a specialized and multidisciplinary team are essential.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A síndrome de Turner (ST) é a anomalia cromossômica relacionada com o sexo mais frequentemente diagnosticada nas mulheres, afetando 1/2.000 das meninas recém-nascidas¹. Esta síndrome foi descrita a primeira vez em 1768 por Giovanni Morgagni. Posteriormente, em 1902, Funke descreveu uma doente de 15 anos com as características que viriam a ser consideradas as clássicas desta síndrome – disgenesia gonadal, baixa estatura, ausência de puberdade, linfedema congénito e pescoço alado. Em 1930, Ullrich relatou as características definitivas da ST, sendo o diagnóstico confirmado pelo cariótipo 57 anos depois. A síndrome foi nomeada em 1938 após Henry Turner, um endocrinologista americano de Oklahoma, ter descrito 7 doentes com as características fenotípicas típicas da ST, tendo sido o primeiro a iniciar a terapêutica de substituição com estrogénios².

A ST ocorre em doentes do sexo feminino com perda parcial ou total de um cromossoma X, que apresentam uma ou mais características clínicas classicamente associadas à ST, como a baixa estatura ou a disgenesia gonadal³. Estudos sugerem que cerca de metade das doentes apresentam cariótipo 45,X, 20-30% demonstram mosaïcismo e as restantes evidenciam anomalias estruturais do cromossoma X⁴. Existe uma correlação entre a citogenética e o fenótipo – doentes com cariótipo 45,X apresentam o fenótipo mais alterado e os mosaïcismos associam-se frequentemente a um fenótipo menos severo e até 40% progridem espontaneamente na puberdade⁵. O isocromossoma Xq é a alteração estrutural mais comum, estando frequentemente associada a doenças autoimunes e surdez². A baixa estatura é uma condição quase invariável nas mulheres com ST, presente em todas aquelas com monossomia do X e em mais de 96% nas que apresentam mosaico ou alterações estruturais do cromossoma X^{6,7}.

Foi descrito que a haploinsuficiência do gene *short stature homeobox-containing gene* (SHOX) se encontra na origem da diminuição da estatura final em 95-99% das doentes com ST^{3,8}. Este gene pertence a uma família de genes *homeobox*, reguladores da transcrição e controladores chave dos processos de desenvolvimento⁹, e expressa-se nos cromossomas X e Y ativos e inativos. Apesar da deficiência de hormona do crescimento (HC) não ser a principal etiologia da baixa estatura nestas doentes, a literatura refere que o eixo *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) – proteína de ligação do IGF-1 não se encontra equilibrado nestas mulheres. Este distúrbio pode envolver resistência relativa às ações da HC^{10,11}, falência da produção hipofisária de HC ou aumento das proteínas de ligação¹². Tendo em conta estas alterações, sabe-se que o tratamento com somatropina em doses supra-fisiológicas pode melhorar a estatura final destas doentes, sendo um tratamento universalmente aceite^{13,14}. Aumentar a atividade do eixo HC-IGF-1 de níveis

subnormais pode beneficiar alguns fatores de risco cardiovascular, como a tensão arterial e as resistências vascular e à insulina, apresentando efeito benéfico na composição corporal e no perfil lipídico¹⁵. Contudo, a hipersecreção de HC aumenta a mortalidade cardiovascular, como ocorre nos doentes com acromegalia, que apresentam frequência aumentada de diabetes¹⁶. Níveis elevados de HC induzem insulinoresistência no fígado e noutros tecidos, diminuindo a captação periférica (músculo esquelético) e aumentando a produção hepática de glucose¹⁷. Este tipo de tratamento levanta algumas preocupações acerca do potencial efeito diabético das concentrações excessivas de HC.

Estudos que reviram os antecedentes familiares de um grande grupo de doentes com ST revelaram que a prevalência de diabetes *mellitus* (DM) nos parentes de 1.º grau era semelhante à da população em geral¹⁸. Tem sido também notada uma elevada taxa de DM na síndrome de Klinefelter¹⁹, o que levanta a suspeita da existência de alguma alteração cromossômica responsável pela frequência aumentada da DM na ST.

Na consulta de endocrinologia do centro onde foi desenvolvido este trabalho foram seguidas 60 mulheres com ST, entre 1982-2014. Nesta consulta as doentes são seguidas tendo em consideração o seu risco aumentado de desenvolvimento, entre outras, de doenças metabólicas, nomeadamente das alterações do metabolismo dos hidratos de carbono. O protocolo de seguimento das doentes com ST em fase adulta do centro onde foi desenvolvido este trabalho encontra-se na [tabela 1](#).

Das doentes seguidas em consulta, 4 foram diagnosticadas com DM, patologia que se crê ser mais prevalente neste grupo de doentes. O principal objetivo deste artigo é realizar uma revisão da literatura acerca das alterações do metabolismo glucídico na ST, tendo como ponto de partida os 4 casos descritos seguidamente.

Descrição dos casos

Caso clínico n.º 1

Doente sem antecedentes familiares relevantes, nomeadamente de DM, operária fabril, diagnosticada com ST aos 35 anos após investigação por infertilidade, com cariótipo 45,X/46,X,i(Xq). Apresentava história progressiva de menarca aos 17 anos, baixa estatura não medicada com somatropina e aracnoidocelo intraselar. Antropometricamente apresentava estatura de 143 cm, peso de 47 kg e índice de massa corporal (IMC) de 22,98 kg/m². Ao exame objetivo, no que diz respeito às características típicas da ST, mostrava inserção baixa do cabelo, tórax com afastamento mamilar e nevos pigmentados em número moderado, sobretudo no tronco. Não necessitou de ser submetida a terapêutica hormonal de substituição (THS). Aos 40 anos, em análises de rotina, notou-se glicemia de

Tabela 1
Protocolo de seguimento das doentes com síndrome de Turner na fase adulta (adaptado de: Davenport³ e Conway et al.⁴⁴)

Alteração a vigiar	Exames a pedir	Periodicidade
Metabolismo glucídico	Glicemia em jejum	Início aos 15 anos; anualmente
Metabolismo lipídico	Ficha lipídica	Início aos 15 anos; anualmente
Hipertensão arterial		Dx; cada consulta
Obesidade	Peso e cálculo do IMC	Dx; anualmente
Alteração da morfologia cardíaca	Observação por cardiologia; ECG; RMC/ecocardiograma	Dx; cada 1-3 anos
Alteração da morfologia renal	Ecografia	Dx
Disfunção gonádica	FSH, LH	Dx; aos 0,5-3 e 10-12 anos
Perda auditiva neurossensorial e de condução	Exame audiológico	Dx; cada 1-3 anos
Estrabismo e hiperopia	Exame oftalmológico	Dx; cada 1-1,5 anos
Doença celíaca	Ac antitransglutaminase	Dx; cada 2-5 anos (início aos 4)
Doença autoimune da tiroide	TSH, T4 livre, Ac antitiroperoxidase	Dx; anualmente (início aos 4)
Disfunção renal e hepática	Creatinina, ureia, função hepática, hemograma	Dx; anualmente (início aos 15)
Diminuição da DMO	Osteodensitometria	Início aos 18 anos; a cada 3-5 anos
Linfedema		Dx; cada consulta
Sexualidade; planeamento escolar/profissional	Aconselhamento	Início aos 10 anos; anualmente

AC: anticorpo; DMO: densidade mineral óssea; Dx: diagnóstico; ECG: eletrocardiograma; IMC: índice de massa corporal; RMC: ressonância magnética cardíaca.

jejum de 107 mg/dl, com hemoglobina glicada (HbA1c) de 4,7%. Foi então submetida a PTGO que revelou um valor de glicemia aos 0 e 120 minutos de 110 e 240 mg/dl, respetivamente, na altura com parâmetros antropométricos sobreponíveis. Realizou posteriormente ecografia abdominal que não demonstrou esteatose hepática. Manteve-se controlada com o cumprimento dos cuidados alimentares e exercício físico, tendo repetido, 4 anos depois, a PTGO, que mostrou, aos 120 minutos, glicemia de 210 mg/dl, apresentando na altura HbA1c de 6,3%. Foi também diagnosticada com hipertensão arterial (HTA), tendo sido medicada com indapamida 2,5 mg e ramipril 2,5 mg diariamente. Aos 46 anos repetiu ecografia abdominal, tendo sido descrita ligeira esteatose hepática. Nesta altura, apesar de analiticamente manter valores sobreponíveis, decidiu-se iniciar terapêutica com metformina 1.000 mg/dia. Manteve bom controlo metabólico (HbA1c ~ 6%) com esta medicação.

Caso clínico n.º 2

Doente sem antecedentes familiares relevantes, doméstica, com diagnóstico de ST aos 32 anos, após investigação por baixa estatura e amenorreia primária. O estudo citogenético revelou cariótipo 45,X. Auxologicamente apresentava estatura de 139 cm, peso de 39,5 kg e IMC de 20,44 kg/m². Objetivamente, no que diz respeito às características particulares da ST, evidenciava pescoço curto com baixa inserção a nível da nuca, *pterygium colli* muito evidente, afastamento mamilar, nevus pigmentares na face, pescoço e dorso, abóbada palatina em ogiva e *cubitus valgus*. Foi medicada com etinilestradiol + levonorgestrel (0,02 + 0,1 mg), apresentando hemorragias de privação. Foi-lhe diagnosticada também HTA, dislipidemia e dilatação da aurícula esquerda. Aos 47 anos foi-lhe pedida PTGO, que foi compatível com o diagnóstico de diabetes, dado que se verificou glicemia de 266 mg/dl aos 120 minutos. Manteve cuidados alimentares e exercício físico, com autovigilância ocasional de glicemia capilar em jejum, que oscilava entre 90-130 mg/dl, e pós-prandial entre 130-210 mg/dl. Três anos depois, aos 50 anos, por alterações persistentes da glicemia decidiu-se iniciar metformina 1.000 mg/dia; tinha apresentado aumento ponderal de 5 kg ao longo deste período. Havia realizado ecografia abdominal que não mostrou alterações. Permaneceu controlada, até à data, com HbA1c ~ 6%.

Caso clínico n.º 3

Doente de 31 anos, assistente operacional num lar de idosos, com antecedentes familiares de HTA (pai), bócio multinodular (mãe) e diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) (primo direito materno), diagnosticada com ST, aos 16 anos, após investigação

por amenorreia primária. O estudo genético revelou cariótipo 45,X[18]/47,XXX[10]/46,XX[2]. Na primeira observação de endocrinologia, aos 31 anos, apresentava altura de 148,3 cm, peso de 98,4 kg e IMC de 44,7 kg/m². Fenotipicamente observou-se palato em ogiva, pescoço curto, tórax de conformação normal e encurtamento do 4.º e 5.º metacarpos bilateralmente. Foi medicada também com etinilestradiol + levonorgestrel (0,02 + 0,1 mg). Aos 34 anos, realizou eco abdominal que notou esteatose hepática, sendo que a função hepática a seguinte: alanina aminotransferase (ALT) 39 UI/L (<34), fosfatase alcalina 62 UI/L (30-120), gama-glutamil transferase (γ -GT) 64 UI/L (<38) e bilirrubina total 0,4 mg/dL (0,3-1,2). Nesse ano, tinha vindo a apresentar consecutivamente glicemias em jejum sempre na ordem dos 130-140 mg/dl, pelo que se admitiu diagnóstico de DM tipo 2 (DM2). Iniciou terapêutica com metformina 1.000 mg (mantinha o peso de 98 kg). Permaneceu sempre com HbA1c ~ 6,5%

Caso clínico n.º 4

Doente sem antecedentes familiares relevantes que, aos 2 anos, por baixa estatura e diminuição da velocidade de crescimento, foi diagnosticada com ST com cariótipo 45,X/46,X,i(Xq). Apesar de confirmada a baixa estatura, não foi submetida a terapêutica com somatropina. Aos 10 anos, em contexto de queixas de polidipsia e poliúria, estabeleceu-se o diagnóstico de DM1. No ano seguinte foi-lhe detetado hipotireoidismo primário por tiroidite autoimune. Fez também rastreio de doença celíaca, que foi positivo. A partir dos 14 anos foi iniciada indução pubertária.

Observada a primeira vez em endocrinologia de adultos aos 16 anos. Auxologicamente apresentava estatura de 133,7 cm, peso de 40 kg, IMC 22,38 kg/m². Fenotipicamente, no que concerne às características típicas da ST, observava-se pescoço curto, tórax com afastamento mamilar e encurtamento do 4.º metatarso e estágio Tanner 3. Medicada, na altura, com esquema de insulino-terapia convencional intensiva funcional (1,4 U/kg), levotiroxina 50 μ g, etinilestradiol + gestodeno (0,02 + 0,75 mg). Hemorragia de privação aos 17 anos.

Esta doente tem vindo a apresentar controlo metabólico muito lábil, variando a HbA1c entre 6-9,1%. Aos 32 anos de idade foi-lhe diagnosticada retinopatia diabética.

Comentários

A prevalência da diabetes (6,7%) – 5% de DM2 e 1,7% de DM1 – nas doentes com ST seguidas neste centro foi inferior à referenciada na literatura. Sabe-se que aproximadamente uma em cada 4 doentes com ST apresentam DM2²⁰. À exceção do caso n.º 3,

as outras 2 doentes com DM2 eram normoponderais. Estudos prévios²¹ evidenciaram que o aumento da insulinoresistência nas mulheres com esta síndrome é independente da percentagem de massa corporal gorda e magra corrigidas para a altura. Os casos apresentados, à exceção da DM1, são de DM muito incipiente, de fácil controlo, como previamente relatado por outros autores²⁰.

A frequência aumentada de DM nas mulheres com ST foi descrita a primeira vez em 1963 por Forbes e Engel²². Sabe-se que a DM2 é 2–4 vezes mais comum em mulheres com ST e tende a ocorrer em idades mais jovens^{23,24}, tal como se verificou nas doentes por nós apresentadas. A diminuição da tolerância à glicose (DTG) é ainda mais prevalente, afetando 25–78% destas doentes^{25,26}. A mortalidade na ST é 3–4 vezes superior à da população em geral, associada a um risco cardiovascular que é 2 vezes maior. Têm sido implicadas neste aumento as alterações da sensibilidade e da atividade da insulina²⁴. Um estudo populacional dinamarquês¹ com doentes com ST demonstrou que o risco de mortalidade por doenças endócrinas e metabólicas se encontra aumentado à custa da elevada frequência de diabetes; verificou ainda que a diabetes contribuiu para a mortalidade, mesmo quando não constituiu a verdadeira causa de morte.

A literatura suporta a forte correlação existente entre a ST, a sensibilidade à insulina e a terapêutica com somatropina^{17,27,28}. Um estudo realizado por Mazzanti et al.²⁹, que avaliou a sensibilidade à insulina de 46 doentes que foram submetidas a aproximadamente 10 anos de somatropina em altas doses, verificou que este parâmetro se encontrava diminuído nas doentes com ST mesmo antes do início da terapêutica. Com o princípio do tratamento, verificaram ainda maior redução da sensibilidade à insulina; após a cessação da somatropina esse parâmetro retornou aos níveis pré-terapêuticos. Observaram, portanto, que o aumento da insulinoresistência durante a terapêutica com somatropina é reversível, tal como verificado por outros autores^{17,30}. Neste estudo, esta reversibilidade foi influenciada negativamente pelo IMC e níveis de triglicéridos e, positivamente, pelo número de anos de cessação de somatropina. Evidências sugerem que 6–12 meses após a suspensão do tratamento a insulinoresistência retorna aos valores basais². Nos casos por nós descritos, nenhuma das doentes havia sido submetida a tratamento com somatropina e, portanto, esta terapêutica não se associou ao desenvolvimento de DM. Caprio et al.²⁷ sugeriram que a insulinoresistência usualmente se evidencia numa fase precoce da história natural da ST. Esta resistência parece estar relacionada com as vias não-oxidativas do metabolismo da glucose e, provavelmente, predispõe estas doentes ao subsequente desenvolvimento de diabetes. Estudos demonstraram DTG em meninas com ST com 5 anos de idade, muito antes da terapêutica com somatropina ou com hormonas sexuais³¹. Um grupo holandês³⁰ descreveu também o efeito da descontinuação do tratamento a longo prazo com somatropina nos níveis de glucose e insulina, mas também no IMC, tensão arterial e perfil lipídico. Demonstraram que estes parâmetros, após um aumento durante a terapêutica com somatropina, regressaram aos valores basais após a suspensão do tratamento, mas, neste estudo, os valores de insulina após esta descontinuação foram comparáveis aos das raparigas normais na pós-puberdade. Considerando que a insulinoresistência predispõe ao desenvolvimento de DM2, estes autores sugerem a prevenção do aumento de peso nas doentes com ST.

Durante a adolescência, as doentes com ST podem ser submetidas a terapêutica com somatropina, que pode ser associada a estradiol (para indução pubertária). Um estudo que avaliou os efeitos deste tratamento combinado no metabolismo glucídico verificou que, para além da terapêutica com somatropina induzir insulinoresistência nas doentes com ST, essa alteração não foi agravada pelo tratamento concomitante com 17β-estradiol³².

Ao contrário do que acontece com o tratamento com a somatropina nas doentes com ST, em que existem diferentes estudos a

investigar a influência desta terapêutica hormonal no metabolismo glucídico, o mesmo não é verdade para a THS que estas doentes realizam em fase adulta. Um estudo de Gravholt et al.³³ verificou pequenas alterações em resposta à THS usando 17β-estradiol e noretisterona. A fructosamina, medida da média da glicemia nos 14 dias precedentes, e os níveis de insulinemia em jejum foram significativamente reduzidos durante a THS, comparativamente à ausência de tratamento. A sensibilidade à insulina permaneceu inalterada, mas mais indivíduos apresentaram diminuição da tolerância à glucose oral durante a THS. Esta deterioração da tolerância durante a terapêutica foi semelhante nos grupos com terapêutica oral (2 mg de 17β-estradiol nos dias 1–12, 2 mg 17β-estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona nos dias 13–22, e 1 mg 17β-estradiol nos dias 23–28) e com substituição de estrogénios por via transdérmica (50 µg de 17β-estradiol durante 28 dias associados a 1 mg de noretisterona oral nos dias 13–22). Estes autores defendem a hipótese de que, uma vez que se considera que os estrogénios não apresentam ou têm efeitos benéficos no metabolismo dos hidratos de carbono, o componente responsável pela diminuição da tolerância à glucose poderá ser a noretisterona. Apesar de existirem muitos estudos que investigam a associação entre a THS e a sensibilidade à insulina em mulheres em pós-menopausa, é muito difícil estabelecer comparações fidedignas entre esta população e as doentes com ST, dada a grande diferença de idades, para além de que muitas mulheres com ST sofrem falência ovárica prematura. Num estudo com mulheres jovens com falência ovárica prematura sem ST³⁴ (que poderá ser comparável com a população de ST em termos etários), verificou-se que a THS diminuiu a sensibilidade à insulina. Por outro lado, outro estudo com uma série comparável (mulheres de 35–50 anos com menopausa cirúrgica)³⁵ não encontrou nenhum efeito da THS no metabolismo glucídico. Portanto, são necessários mais estudos controlados a longo prazo para a avaliação do efeito desta terapêutica nas mulheres com esta síndrome.

Uma investigação publicada por Hjerrild et al.³⁶ tentou avaliar a função das células β nas mulheres com ST, comparando com um grupo controlo meticulosamente emparelhado para a idade e composição corporal. Verificaram que nem a diminuição da sensibilidade à insulina nem a diminuição da função da célula β, após estimulação com hiperglicemia ou após arginina e GLP-1, explicaram as alterações observadas na homeostasia da glucose nas doentes com ST. Contudo, as mulheres jovens com esta síndrome apresentaram sinais discretos precoces de redução da função da célula β durante a PTGO e a prova de tolerância à glucose intravenosa. Os autores advogaram que estas alterações estiveram relacionadas com a própria síndrome, colocando a hipótese de que algumas alterações genéticas poderão estar na base do desenvolvimento destas anomalias do metabolismo da glucose. Outro estudo³⁷ avaliou o índice de secreção-sensibilidade da insulina (ISSI-2) – produto da sensibilidade e da secreção de insulina –, que reflete a função da célula β, na ST. Verificaram que este índice era baixo, estando relacionado com a intolerância à glucose observada nestas doentes.

A redução do *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) observada em mulheres jovens com ST que apresentam DTG, comparativamente com doentes com ST emparelhadas para a idade, mas com tolerância à glucose normal, sugere que existe um desequilíbrio na interação incretina – célula β, que pode contribuir para os distúrbios da secreção de insulina³⁸.

Estudos demonstraram uma prevalência 11 vezes superior à da população em geral de DM1 nas doentes com ST²⁴. Sabe-se que a autoimunidade está aumentada nesta síndrome^{39,40}, contribuindo para o incremento deste tipo de diabetes, tal como se verificou no caso clínico n.º 4, em que a doente, para além da DM1, apresentou também tiroidite autoimune e doença celíaca. Ensaios clínicos têm documentado aumento dos níveis de proteína C-reativa⁴¹,

bem como dos anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD)⁴⁰, o que suporta também a associação entre autoimunidade e DM na ST.

Observámos, nas doentes apresentadas, que as alterações citogenéticas encontradas não foram uniformes entre as 4 doentes. Contudo, parece existir associação entre determinados cariótipos e a DM. Um estudo realizado por Bakolov et al.²⁰ representou um grande avanço no esclarecimento da etiologia genética do incremento da frequência da DM na ST. Os autores encontraram uma prevalência de 25% de DM2 numa grande amostra de doentes com ST (n=224) com uma idade média de 35 anos. Consideraram que o fenótipo da diabetes na ST pareceu ser semelhante àquele observado nos doentes com *maturity-onset diabetes of the young*, causada por haploinsuficiência dos genes envolvidos na função da célula-β, sendo a idade de início também tipicamente entre os 30-40 anos de idade e a DM, usualmente, de fácil controlo. Apesar da prevalência de DM nas doentes com ST seguidas no centro onde este trabalho foi realizado ser inferior à reportada, verificámos também que foi facilmente controlada apenas com um antidiabético oral, para além de ter sido frequentemente diagnosticada na quarta década de vida. Aqueles autores²⁰ observaram também que 18% das doentes por eles estudadas apresentaram cariótipo 45,X, 23% delXp, 9% (semelhante à população em geral) delXq e 43% isocromossoma Xq. Estes resultados foram consistentes com a hipótese de que a haploinsuficiência do(s) gene(s) de Xp aumenta o risco de diabetes. Estes dados são concordantes com um estudo que demonstrou que a mortalidade da diabetes nas mulheres com ST foi superior nas doentes com isocromossoma Xq⁴². Bakolov et al.²⁰ sugeriram ainda que a haploinsuficiência dos genes desconhecidos de Xp pareceu constituir o primeiro passo na suscetibilidade à DM e que a trissomia do Xq representou um segundo passo que aumentou a probabilidade de desenvolvimento de DM. Aparentemente, cópias supranumerárias de Xq podem aumentar o risco de DM mesmo na ausência de monossomia X, como na síndrome de Klinefelter^{19,43}. Por comparação dos perfis de expressão de genes de 45,X vs. 46,Xi(Xq), aqueles autores verificaram ainda que vários genes envolvidos na função e sobrevivência da célula β, autoimunidade e processamento e sinalização de insulina se encontravam sobre-expressos nestas doentes²⁰. O aumento dos níveis dos anticorpos antiGAD, bem como de proteína C reativa e IGF-2 nos doentes com isocromossoma Xq, sugeriu um estado pró-inflamatório nas mulheres com esta alteração cromossômica. Estes achados ilustram a complexidade do estabelecimento de associações genótipo-fenótipo nesta doença.

Portanto, estes estudos constituíram um passo significativo na compreensão da base genética destas alterações metabólicas, aparentemente mais prevalentes nas doentes com isocromossoma Xq. Estas doentes poderão constituir um grupo considerado de maior risco a requerer uma vigilância mais apertada relativamente ao seu perfil metabólico, tendo em conta que a DM2, apesar de usualmente mais branda, pode ocorrer em idades mais precoces. É importante também ter conhecimento que estas doentes podem apresentar, muitas vezes, DM1 e outras condições autoimunes associadas. Apesar da prevalência da ST na nossa amostra ser inferior à reportada, é essencial reconhecer o risco aumentado de diabetes na ST, já que se sabe que a mortalidade cardiovascular nestas doentes se encontra aumentada. Neste sentido, é essencial estabelecer uma vigilância apertada, como realizada nas doentes por nós relatadas, integrada sempre numa equipa especializada e multidisciplinar, de forma a que o diagnóstico e tratamento sejam estabelecidos atempadamente. É também de vital importância que nas doentes com ST, muitas vezes diagnosticadas em idade pediátrica, seja feita uma transição cuidada, envolvendo a doente e a família, para consulta de endocrinologia de adultos.

Seria interessante levar a cabo um estudo prospetivo multicêntrico nacional onde a prevalência da DM fosse avaliada neste grupo

de doentes, considerando também os parâmetros associados ao desenvolvimento da DM na ST, não só na fase adulta, mas durante a infância e adolescência, altura em que muitas são submetidas a terapêutica com somatropina e estrogénios.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3897–902.
2. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev.* 2002;23(1):120–40.
3. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1487–95.
4. Savendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *J Pediatr.* 2000;137(4):455–9.
5. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G, Italian Study Group for Turner's Syndrome. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1810–3.
6. Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, et al. Turner syndrome: Spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 1983;141(2):81–8.
7. Ranke MB, Grauer ML. Adult height in Turner syndrome: Results of a multinational survey 1993. *Horm Res.* 1994;42(3):90–4.
8. Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX in short stature syndromes. *Horm Res.* 2001;55 Suppl 1:21–3.
9. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000;9(5):695–702.
10. Westwood M, Tajbakhsh SH, Siddals KW, Whatmore AJ, Clayton PE. Reduced pericellular sensitivity to IGF-I in fibroblasts from girls with Turner syndrome: A mechanism to impair clinical responses to GH. *Pediatr Res.* 2011;70(1):25–30.
11. Whatmore AJ, Patel L, Clayton PE. A pilot study to evaluate gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from children with GH deficiency and Turner syndrome in response to GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(3):429–34.
12. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(6):657–87.
13. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1230–42.
14. Stephure DK, Canadian Growth Hormone Advisory C. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: Results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3360–6.
15. Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: Clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(3):347–58.
16. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 1988;223(4):327–35.
17. Saenger P. Metabolic consequences of growth hormone treatment in paediatric practice. *Horm Res.* 2000;53 Suppl 1:60–9.
18. Bakalov VK, Cooley MM, Troendle J, Bondy CA. The prevalence of diabetes mellitus in the parents of women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(2):272.
19. Klinefelter's syndrome and diabetes mellitus. *Lancet.* 1966;2(7466):747–8.
20. Bakalov VK, Cheng C, Zhou J, Bondy CA. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3289–96.
21. Salgin B1, Amin R, Yuen K, Williams RM, Murgatroyd P, Dunger DB. Insulin resistance is an intrinsic defect independent of fat mass in women with Turner's syndrome. *Horm Res.* 2006;65(2):69–75.
22. Forbes AP, Engel E. The high incidence of diabetes mellitus in 41 patients with gonadal dysgenesis, and their close relatives. *Metabolism.* 1963;12:428–39.

23. 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 Endocrinol (Copenh)*. 1969;62(2):251–69.
24. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(2):147–58.
25. 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. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes care*. 1998;21(7):1062–70.
26. Holl RW, Kunze D, Etzrodt H, Teller W, Heinze E. Turner syndrome: Final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. *Eur J Pediatr*. 1994;153(1):11–6.
27. 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 Metabol*. 1991;72(4):832–6.
28. Radetti G, Pasquino B, Gottardi E, Boscolo Contadin I, Aimaretti G, Rigon F. Insulin sensitivity in Turner's syndrome: Influence of GH treatment. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(3):351–4.
29. Mazzanti L, Bergamaschi R, Castiglioni L, Zappulla F, Pirazzoli P, Cicognani A. Turner syndrome, insulin sensitivity and growth hormone treatment. *Horm Res*. 2005;64 Suppl 3:51–7.
30. Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Drop SL. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5442–8.
31. Cicognani A, Mazzanti L, Tassinari D, Pellacani A, Forabosco A, Landi L, et al. Differences in carbohydrate tolerance in Turner syndrome depending on age and karyotype. *Eur J Pediatr*. 1988;148(1):64–8.
32. Gravholt CH, Hjerrild BE, Naeraa RW, Engbaek F, Mosekilde L, Christiansen JS. Effect of growth hormone and 17beta-oestradiol treatment on metabolism and body composition in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(5):616–22.
33. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes U, Christiansen E, Schmitz O, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner syndrome: The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care*. 1998;21:1062–70.
34. Elkind-Hirsch KE, Sherman LD, Malinak R. Hormone replacement therapy alters insulin sensitivity in young women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):472–5.
35. Duncan AC, Lyall H, Roberts RN, Petrie JR, Perera MJ, Monaghan S, et al. The effect of estradiol and a combined estradiol/progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2402–7.
36. Hjerrild BE, Holst JJ, Juhl CB, Christiansen JS, Schmitz O, Gravholt CH. Delayed beta-cell response and glucose intolerance in young women with Turner syndrome. *BMC Endocr Disord*. 2011;11:6.
37. O'Gorman CS, Syme C, Lang J, Bradley TJ, Wells GD, Hamilton JK. An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):907–13.
38. Heinze E, Schlickerrieder J, Holl RW, Ebert R. Reduced secretion of gastric inhibitory polypeptide in Turner patients with impaired glucose tolerance. *Eur J Pediatr*. 1991;150(5):339–42.
39. Jorgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):658–66.
40. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome—influence of age. *Clin Exp Immunol*. 2009;156(2):205–10.
41. Gravholt CH, Leth-Larsen R, Lauridsen AL, Thiel S, Hansen TK, Holmskov U, et al. The effects of GH and hormone replacement therapy on serum concentrations of mannan-binding lectin, surfactant protein D and vitamin D binding protein in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(3):355–62.
42. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, United Kingdom Clinical Cytogenetics G. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: A national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4735–42.
43. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennett P, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1591–8.
44. Conway GS, Band M, Doyle J, Davies MC. How do you monitor the patient with Turner's syndrome in adulthood? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(6):696–9.