



Artículo original

Resistencia a la insulina medida por HOMA IR en pacientes con síndrome de Turner en tratamiento con hormona de crecimiento biosintética: Estudio comparativo

Oswelia Costilla-Gómez,* Blanca Estela Aguilar-Herrera,* Patricia Montero-González,* Héctor Manuel Cárdenas-Tirado*

Resumen

Antecedentes y objetivos: Las manifestaciones clínicas del síndrome de Turner son variables, la más constante es la talla baja, que responde al tratamiento con hormona de crecimiento biosintética (hGH). Las pacientes con síndrome de Turner se acompañan con mayor frecuencia de diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso u obesidad y/o menor sensibilidad a la insulina, esta última puede deteriorarse más bajo el tratamiento con hGH, sobre todo en población hispana. **Material y métodos:** Se analizó la sensibilidad a la insulina a través del índice HOMA IR en dos grupos de pacientes con síndrome de Turner manejadas en el Hospital General Centro Médico Nacional «La Raza» con y sin tratamiento con hGH, controlando por análisis las variables índice de masa corporal (IMC), sustitución estrogénica y edad. **Resultados:** Ambos grupos contaron con 19 pacientes. Al compararlos, no se observaron diferencias en edad, IMC y frecuencia de sustitución estrogénica. Aunque las pacientes en tratamiento con hGH presentaron valores más elevados de insulina y HOMA IR, con mayor número de casos con resistencia a la insulina, no se documentó diferencia significativa con el grupo sin tratamiento (21.05% vs 5.26%, $p > 0.05$). **Conclusión:** A pesar del origen étnico, la frecuencia de resistencia a insulina en nuestro grupo con síndrome de Turner fue similar a lo reportado en otras poblaciones, aunque no pudimos documentar su asociación con el tratamiento de hGH.

Palabras clave: Síndrome de Turner, tratamiento con hGH, resistencia a la insulina, HOMA IR.

Abstract

Background: Clinical manifestations of Turner's syndrome are variable, the more constant is short stature that improves with treatment with biosynthetic growth hormone (hGH). Our population is predisposed to the development of insulin resistance, so it is important to evaluate the effects of hGH treatment on insulin resistance in patients with Turner's syndrome. **Material and methods:** We evaluated parameters of insulin sensitivity, anthropometric measurements, the effects of estrogen therapy and age in 38 girls with Turner's syndrome cared for at the General Hospital National Medical Center «La Raza», half of them being treated with hGH. **Results:** Both groups consisted of 19 patients, similar in age, BMI and estrogen therapy. The patients treated with hGH showed higher values of insulin and HOMA IR and a higher incidence of insulin resistance than the group without treatment (21.05% vs 5.26%), but without significant difference ($p > 0.05$). **Conclusions:** In our Mexican group with Turner's syndrome, despite ethnic characteristics, the frequency of insulin resistance with or without hGH therapy was similar to other reports.

Key words: Turner's syndrome, growth hormone therapy, insulin resistance, HOMA IR.

Introducción

El síndrome de Turner (ST) es una cromosomopatía caracterizada por la presencia de un único cromosoma X normal en la mujer. El ST afecta a una de cada 2,000 a 2,500 recién

nacidas vivas;¹⁻³ sin embargo, se calcula que aproximadamente entre 1 y 2% de todos los embriones tienen un cariotipo 45 X y de éstos, 99% de los casos culminan en aborto espontáneo, sobre todo durante el primer trimestre del embarazo.^{1,4,5} La resistencia a la insulina se ha propuesto

* Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza» de la UMAE del Centro Médico Nacional «La Raza».

como el principal defecto metabólico en estas pacientes⁶ y se sugiere que la anormalidad cromosómica es la responsable de la presentación temprana de la misma,⁷ que parece explicar en gran parte la mayor morbilidad de estas pacientes por enfermedad cardiovascular. La talla baja es el signo clínico más frecuente, con una talla final 20 cm menor a la esperada según el grupo étnico al que pertenecen^{4,8} y que ha demostrado responder a la administración de hormona de crecimiento biosintética (hGH), a pesar de que las pacientes con ST no cursan con deficiencia de la misma.⁹⁻¹¹ Se ha reportado que el tratamiento con hGH disminuye significativamente la sensibilidad a la insulina pero retorna a niveles previos al tratamiento cuando se suspende la misma.^{7,12,13}

La población de nuestro país tiene una predisposición adicional al desarrollo de resistencia a la insulina y a diabetes mellitus tipo 2 (factor étnico, predisposición genética, hábitos de alimentación, prevalencia de sobrepeso y obesidad), por lo que es importante conocer la frecuencia de la resistencia a la insulina en nuestra población con ST y la influencia del tratamiento con hGH.

Material y métodos

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza» del CMN «La Raza», e incluyó a todas las pacientes con diagnóstico de ST. Se formaron dos grupos de acuerdo a la ausencia o presencia de tratamiento con hGH, el cual fue administrado con la dosis y periodicidad recomendada internacionalmente. En ambos grupos, se determinaron los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en ayuno de 12 h para calcular el HOMA IR y se registraron el índice de masa corporal, la sustitución estrogénica y la edad. El grupo de pacientes sin tratamiento con hGH estaba formado por casos en espera de recibir hGH o que por edad ósea y cronológica no fueron candidatas al mismo. Se excluyeron los casos de pacientes con alguna

enfermedad o exposición a medicamentos que pudiesen influir sobre la sensibilidad a la insulina.

Resultados

Se reportan los datos de 38 pacientes con diagnóstico de síndrome de Turner; de éstas, 19 en tratamiento y 19 sin tratamiento con hGH. La comparación de ambos grupos no evidenció diferencia en el índice de masa corporal (IMC), proporción de casos con sustitución estrogénica (31.5%) o edad (11.95 vs 11.74 años) (*Cuadro I*).

De acuerdo con el cariotipo, en ambos grupos predominó la monosomía (84%), seguido de mosaicos y sólo una paciente con alteración estructural en el grupo en tratamiento con hGH (*Figura 1*).

En el grupo con tratamiento, el inicio del mismo fue, en promedio a los 7.6 años (4-12 años) y, durante un promedio de 4.5 años (4-10.1 años). En este grupo, no se encontró asociación entre la edad de inicio o duración del tratamiento con hGH y la presencia de resistencia a la insulina.

De acuerdo a un valor de HOMA > 3.08, el grupo de ST en tratamiento con hGH, presentó resistencia a la insulina en 21.05% vs 5.26% en el grupo sin tratamiento. Todos los casos se presentaron en la etapa de adolescente (*Figura 2*). Aunque la resistencia a la insulina fue más frecuente en el grupo en tratamiento con hGH, al realizar el análisis para la asociación entre el tratamiento con hGH y la presencia de resistencia a la insulina, el resultado no fue estadísticamente significativo ($p > 0.05$).

Discusión

El HOMA IR es uno de los modelos diseñado para calcular la resistencia a la insulina, fácil de determinar y alta correlación ($r = 0.91$) con el estándar de oro, la pinza euglicémica – hiperinsulinémica en niños y adolescentes.¹⁴ En

Cuadro I. Características clínicas y bioquímicas de las pacientes con ST, con y sin tratamiento con hGH.

	Con tratamiento				Sin tratamiento			
	$\bar{x}$	$\pm$	DE	(Mín-Máx)	$\bar{x}$	$\pm$	DE	(Mín-Máx)
Edad	11.74	$\pm$ 2.47		(7-15)	11.95	$\pm$ 3.19		(6-15)
Peso	35.12	$\pm$ 9.39		(18.1-47.5)	34.55	$\pm$ 10.7		(19.0-52)
Talla	132.33	$\pm$ 12.45		(109.0-150)	127.23	$\pm$ 12.45		(109.0-143.7)
IMC	19.69	$\pm$ 2.70		(14.4-24)	20.86	$\pm$ 3.83		(13.8-28.5)
Insulina	11.10	$\pm$ 6.51		(4.4-25.9)	7.88	$\pm$ 4.06		(1.9-15.7)
Glucosa	81.95	$\pm$ 9.24		(66-98)	81.32	$\pm$ 8.86		(64-97)
HOMA	2.26	$\pm$ 1.46		(1.05-5.8)	1.58	$\pm$ 0.83		(0.33-3.16)

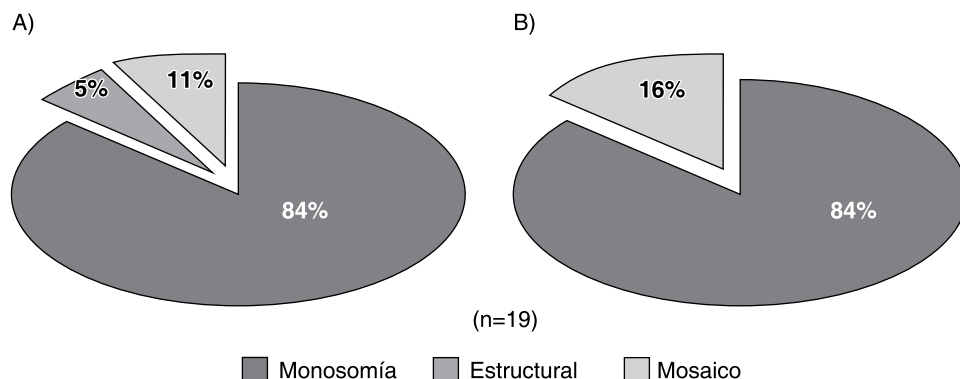


Figura 1. Distribución de las pacientes con ST (A) con y (B) sin tratamiento con hGH, de acuerdo con el cariotipo.

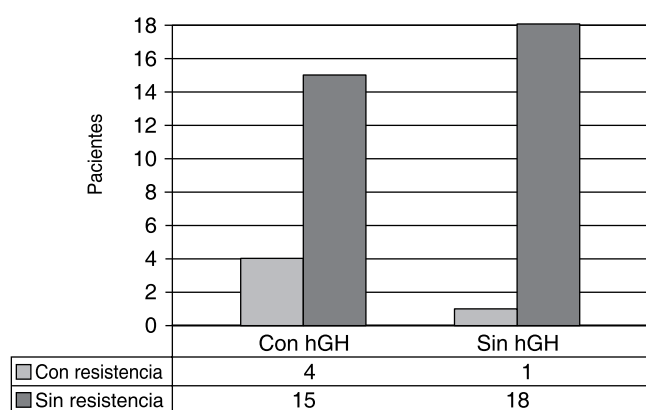


Figura 2. Resistencia a la insulina, definida por HOMA IR igual o mayor a 3.08.

el 2006, Lee reporta el percentil 95 para el HOMA IR de 3.08 (2.94 -3.23) de 4,902 niños y adolescentes hispanos,¹⁵ por lo que un resultado igual o mayor a esta cifra implica resistencia a la insulina. No contamos con ningún estudio que indique el punto de corte para resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de Turner.

En nuestro estudio, encontramos que el 13% de las pacientes con ST estudiadas presentaron HOMA elevado, con mayor número en el grupo que ha recibido hGH comparado con el grupo sin hGH, acorde a la literatura que reporta una frecuencia global entre 10-34¹² y más del doble en aquellas pacientes bajo tratamiento con hGH.¹³ Ninguna de nuestras pacientes presentó glucosa anormal en ayuno ni diabetes, pero la presencia de resistencia a la insulina es una característica predictiva para los estados prediabéticos (glucosa anormal en ayuno, intolerancia a carbohidratos) y por supuesto para diabetes.

Si bien, la administración de hGH a corto plazo (6 meses) se asocia a cambios favorables en la composición corporal, también se presenta una disminución en la tolerancia a la

glucosa¹⁶ y la presencia de resistencia relativa a la insulina.¹⁷ Sin embargo, la administración de hGH entre 2 y 7 años y el seguimiento posterior al término del tratamiento han reportado que el incremento de los niveles de insulina en ayuno y la resistencia a la insulina regresan a valores normales.^{7,12,13,16,17} En este caso, las pacientes estudiadas no han terminado el tratamiento con hGH, por lo que para comprobar estos hallazgos en nuestra población, es conveniente continuar con el seguimiento del grupo una vez que el tratamiento con hGH haya terminado.

Una de las características clínicas que se ha asociado con la resistencia a la insulina es el índice de masa corporal,^{15,18} aunque no ha sido consistente.^{13,19} En el grupo estudiado, si bien observamos que las pacientes sin tratamiento con hGH tienen mayor peso y menor talla, al realizar la comparación entre los grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el IMC de los casos con y sin tratamiento con hGH, aunque el número de casos estudiados es limitado.

Algunos autores como Radetti¹³ han considerado que otro factor para la resistencia a la insulina es la sustitución estrogénica, que se requiere en el 90-96% de las pacientes con ST,¹⁸ por la falla ovárica prematura secundaria a disgenesia gonadal. Aunque la alteración cromosómica por sí sola parece jugar un papel importante en la disminución de la sensibilidad a la insulina en pacientes prepuberales con ST comparada con mujeres prepuberales con cariotipo normal,¹³ se espera que la resistencia que caracteriza a la etapa puberal afecte también a las pacientes con ST con pubertad inducida. Aunque la proporción de casos con sustitución estrogénica fue similar en ambos grupos, todos los casos con HOMA diagnóstico de resistencia a insulina se encontraban en pubertad, lo que apoya el papel de la condición estrogénica.

La resistencia a la insulina es la principal alteración metabólica del ST⁶ y se ha propuesto como una característica propia del síndrome relacionada con la alteración

cromosómica,²⁰ ya que se ha reportado que la alteración del cromosoma X ocasiona una disminución del número de receptores de insulina.²¹ Esto se ve apoyado por Bakalov,¹⁹ que encontró que la sensibilidad periférica a la insulina en pacientes con ST es 20 a 25% menor que en mujeres con falla ovárica prematura y cariotipo normal. En relación a lo anterior, nuestra población en estudio presentó un predominio en las monosomías, aunque seguido por los mosaicos, que nos sitúa en una posición similar a la población española, más que al resto de Europa.^{13,22,23}

Es importante señalar que éste es el primer estudio que se reporta en población mexicana comparando pacientes con ST con y sin tratamiento con hGH, en el que las características como el peso, talla, edad, IMC y administración de estrógenos son similares, de tal forma que no influyeron de forma independiente en la presencia de la resistencia a la insulina, quedando como único factor en estudio la administración de hGH. De acuerdo con los resultados obtenidos, a reserva de conocer el comportamiento de la sensibilidad a la insulina a largo plazo en pacientes mexicanas con ST y el antecedente de haber recibido hGH, el incremento en la resistencia a la insulina durante el tratamiento puede ser objeto de una intervención específica en las pacientes con síndrome de Turner, cuya morbilidad a largo plazo está relacionada con patología cardiovascular. En conclusión, las pacientes con síndrome de Turner del CMN «La Raza» del IMSS parecen diferir ligeramente en la etiología genética comparado con grupos europeos, excepto de origen español. A pesar del origen étnico, la frecuencia de resistencia a insulina en nuestro grupo con síndrome de Turner fue similar a lo reportado en otras poblaciones, aunque no pudimos documentar su asociación con el tratamiento de hGH. Es importante dar seguimiento de estas pacientes una vez que se suspenda el tratamiento, para conocer si la sensibilidad a la insulina revierte en los mismos tiempos y proporción reportada en otras poblaciones.

Bibliografía

- Frías JL, Davenport ML. Committee on genetics and section of endocrinology. Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics* 2003; 111: 692-702.
- Stochholm K, Juul S, Juel K et al. Prevalence incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3897-3902.
- Alves ST, Gallichio CT, Guimarães MM. Insulin resistance and body composition in Turner syndrome: Effect of sequential change in the route of estrogen administration. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 590-594.
- Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001; 358: 309-314.
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW et al. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *Br Med J* 1996; 312: 16-21.
- Caprio S, Boulware S, Diamond M et al. Insulin resistance: An early metabolic defect of Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 832-836.
- Pareren YK, De Muinck S, Stijnen T et al. 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: 5442-5448.
- Lyon AL, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60: 932-935.
- Cavallo L, Gurrado R. Endogenous growth hormone secretion does not correlate with growth in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 623-627.
- Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: A randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3406-3416.
- Sas TC, de Muinck S, Stijnen T et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4607-4612.
- Mazzanti L, Bergamaschi R, Castiglioni L et al. Turner syndrome, insulin sensitivity and growth hormone treatment. *Horm Res* 2005;64:51-57.
- Radetti G, Pasquino B, Gottardi E. Insulin sensitivity in Turner's syndrome: influence of GH treatment. *Europ J Endocrinol* 2004; 151: 351-354.
- Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 190-198.
- Lee LM, Okumura MJ, Davis MM et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among US adolescents. *Diabetes Care* 2006; 29: 2427-2431.
- Gravholt CH, Weis NR, Brixen K, Kastrup KW, Mosekilde L, Lunde JJO, Sandahl CJ. Short-term growth hormone treatment in girls with turner syndrome decreases fat mass and insulin sensitivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics* 2002; 110: 889-896.
- Sas TCJ, Muink KS, Stijnen T, Aanstoot HJ, Drop S. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose- response study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 769-775.
- Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS et al. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23: 120-140.
- Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ et al. Impaired insulin secretion in Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3516-3520.
- Pareren YK, De Muinck S, Stijnen T et al. 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: 5442-5448.
21. Kumon Y, Hisatake K, Suehiro T, Sumiyoshi R, Hashimoto K. Insulin resistance in a patient with diabetes mellitus associated with Turner's syndrome. *Inter Med* 1994; 33: 560-563.
22. Pasquino A et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 6: 1810-1813.
23. Massa G et al. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth

hormone does not affect final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4168-4174.

Correspondencia:

Dra. Oswelia Costilla-Gómez.

Vallejo y Jacarandas sin número,

Colonia La Raza, Azcapotzalco, Distrito Federal.

Teléfono: 57 82 10 88 ext.23499

Correo: otz31@hotmail.com oswelia_costilla@yahoo.com