

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA
MEDICINOS FAKULTETAS
ENDOKRINOLOGIJOS KLINIKA

Gytė Donielaitė

MOTERŲ SU TERNERIO SINDROMU KAULŲ MINERALINIO
TANKIO YPATUMAI

Baigiamasis magistro darbas

Medicinos vientisųjų studijų programa

Darbo vadovė
Dr. Rūta Krikščiūnienė

Kaunas, 2020 m.

TURINYS

1. SANTRAUKA	3
2. SUMMARY	5
3. PADĖKA.....	7
4. INTERESŲ KONFLIKTAS	7
5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS.....	7
6. SANTRUMPOS	8
7. ĮVADAS.....	9
8. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	10
9. LITERATŪROS APŽVALGA	11
9.1. Ternerio sindromo etiologija ir klinikiniai požymiai	11
9.2. Pagrindiniai kaulų mineralizacijos sutrikimų patogenezės aspektai.....	11
9.3. Kaulų mineralinio tankio vertinimo ypatumai	13
9.4. Kaulų mineralinio tankio vertinimo svarba	14
10. TYRIMO METODIKA IR METODAI	15
11. REZULTATAI	17
12. REZULTATŲ APTARIMAS	22
13. IŠVADOS.....	24
14. LITERATŪROS SĄRAŠAS	25

1. SANTRAUKA

Autorė: Gytė Donielaitė

Darbo pavadinimas: Moterų su Turnerio sindromu kaulų mineralinio tankio ypatumai

Tyrimo tikslas: įvertinti kaulų mineralinio tankio (KMT) ypatumus moterims su Turnerio sindromu (TS).

Tyrimo uždaviniai: 1) Įvertinti KMT moterims su TS. 2) Įvertinti KMT ryšį su gydymu pakaitine hormonų terapija lytiniais hormonais (PHT) ir augimo hormonu (AH), esant TS. 3) Įvertinti KMT ryšį su antropometriniais rodikliais ir gretutinėmis patologijomis moterims su TS. 4) Įvertinti KMT pokyčius 2 m. stebėjimo laikotarpiu moterims, kurioms diagnozuotas TS.

Metodika: LSMUL KK Endokrinologijos klinikoje vykdytas stebėjimo tyrimas. 2014 – 2018 m. laikotarpiu tirtos pacientės ($n = 58$), 18 metų amžiaus ir vyresnės, kurioms genetiniais tyrimais patvirtintas TS ir kurioms buvo atliktas šlaunikaulio ir juosmens slankstelių KMT bei Z lygmens įvertinimas dvigubo rentgeno spindulių pluošto absorbcionometrija (DXA) tyrimu. Palyginti DXA rodikliai tarp gydomų PHT bei negydomų PHT, taip pat tarp gydytų AH ir negydytų AH pacienčių. Moterims su TS ištirti antropometriniai bei laboratoriniai parametrai ir įvertintas jų ryšys su DXA rodikliais. Toms pacientėms, kurios po pirminio ištyrimo reguliariai lankėsi Endokrinologijos klinikoje ($n = 18$) buvo pakartotas DXA tyrimas, bei palyginti pirmojo ir antrojo tyrimų rodikliai.

Tyrimo rezultatai: Mažesnis negu tikėtinas pagal amžių KMT pasireiškė 15 (25,9 proc.) pacienčių ir dažniau nustatytas juosmens slankstelių srityje nei šlaunikaulio srityje (12 (20,7 proc.) *vs* 6 (10,3 proc.)). KMT ir Z lygmens skirtumų tarp PHT gydytų ir negydytų moterų nenustatyta, bet negydytoms PHT moterims dažniau nei gydytoms PHT nustatytas mažesnis negu tikėtinas pagal amžių juosmens slankstelių KMT (9 (22 proc.) *vs* 4 (80 proc.), $p = 0,018$). Nenustatyta DXA rodiklių skirtumų tarp AH gydytų ir negydytų pacienčių, tačiau pacienčių gydytų PHT ir AH šlaunikaulio Z lygmuo buvo didesnis nei gydytų tik PHT (-1,1 (-2,9 - 2,1; -0,91) *vs* (-1,7 (-2,8 - 0,5; -1,46), $p = 0,045$). Antropometriniai rodikliai ir dislipidemija neturėjo įtakos DXA rodikliams. FSH silpnai neigiamai koreliavo su šlaunikaulio KMT ($r = -0,36$, $p = 0,008$) bei Z lygmeniu ($r = -0,31$, $p = 0,024$) ir juosmens slankstelių KMT ($r = -0,35$, $p = 0,008$) bei Z lygmeniu ($r = -0,34$, $p = 0,009$). Per $1,89 \pm 0,78$ m. stebėjimo laikotarpį pacienčių su TS KMT ir Z lygmuo statistiškai reikšmingai nepakito.

Išvados: 1) Mažesnis nei tikėtinas pagal amžių KMT nustatytas ketvirtadaliui visų tiriamųjų ir dažniau pasireiškė juosmens slankstelių srityje nei šlaunikaulio srityje. 2) Gydytų ir negydytų PHT moterų su TS DXA rodikliai nesiskyrė, tačiau negydytoms PHT tiriamosioms mažesnis negu tikėtinas pagal amžių KMT juosmens slankstelių srityje nustatytas dažniau nei negydytoms PHT ($p = 0,018$). 3) Gydytų ir negydytų AH moterų su TS DXA rodikliai nesiskyrė, tačiau AH skyrimas kartu su PHT lytiniais hormonais lėmė didesnę šlaunikaulio srities Z lygmenį nei gydymas tik PHT ($p = 0,045$). 4)

Antropometriniai rodikliai ir angliavandenių apykaitos sutrikimas neturėjo įtakos moterų su TS KMT. Aukštos FSH koncentracijos turėjo neigiamą įtaką visiems vertintiems DXA rodikliams. 5) Stebėjimo laikotarpiu ($1,89 \pm 0,78$ m.) moterų su Ternerio sindromu DXA rodikliai statistiškai reikšmingai nepakito.

2. SUMMARY

Author: Gyte Donielaite

Title: Bone Mineral Density in Women with Turner Syndrome

Aim: To assess bone mineral density (BMD) in women with Turner syndrome (TS).

Objectives: 1) To evaluate BMD status in patients with TS. 2) To evaluate the association between BMD and sex hormone replacement therapy (SHRT) as well as growth hormone (GH) treatment in patients with TS. 3) To evaluate the association between BMD and anthropometric measurements as well as comorbidities in patients with TS. 4) To evaluate the changes in BMD within the observation period of 2 yr. in patients with TS.

Methodology: Cross-sectional study was performed in the Endocrinology Department of LUHS Hospital Kauno Klinikos within the period of 2014 - 2018. 58 adult females diagnosed with TS formed the study group. BMD and Z score of the lumbar vertebrae and femur were measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). BMD and Z score were compared between users and non-users of SHRT as well as between users and non-users of GH. Anthropometric measurements and laboratory parameters were evaluated and associations between their values and BMD were investigated. DEXA was repeated in 18 patients with TS who continued their appointments to the Endocrinology Department. Results of first and second DEXA were compared.

Results: BMD below the expected range for age was found in 15 (25,9 %) patients and presented more frequently in lumbar vertebrae than in femur (12 (20,7 %) vs 6 (10,3 %)). There were no significant differences in BMD and Z score between users and non-users of SHRT. However, lumbar BMD below the expected range for age was more frequent in non-users than in users of SHRT (9 (22 %) vs 4 (80 %), $p = 0,018$). No significant differences in BMD and Z score were found between users and non-users of GH although Z score of femur was significantly higher in patients treated with both SHRT and GH than in patients who only received SHRT (-1,1 (-2,9 - 2,1; -0,91) vs (-1,7 (-2,8 - 0,5; -1,46), $p = 0,045$). Anthropometric measurements and dyslipidaemia had no impact on BMD and Z score. Weak negative correlation was found between FSH and BMD of femur ($r = -0,36$, $p = 0,008$), Z score of femur ($r = -0,31$, $p = 0,024$), lumbar BMD ($r = -0,35$, $p = 0,008$) and lumbar Z score ($r = -0,34$, $p = 0,009$). No significant changes in BMD or Z score presented during observation period of $1,89 \pm 0,78$ years.

Conclusions: 1) BMD below the expected range for age was found in a quarter of all patients and presented more frequently in lumbar vertebrae than in femur. 2) There were no significant differences in BMD and Z score between users and non-users of SHRT although lumbar BMD below the expected range for age was more frequent between non-users of SHRT ($p = 0,018$). 3) There were no significant differences in BMD and Z score between users and non-users of GH. However, combined SHRT and

GH treatment showed a positive effect on Z score of femur comparing to SHRT ($p = 0,045$). 4) Anthropometric measurements and dyslipidaemia had no impact on BMD and Z score. High FSH had a negative impact on DXA results. 5) There were no statistically significant changes in BMD and Z score within the observation period ($1,89 \pm 0,78$ yr.).

3. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju baigiamojo magistrinio darbo vadovei Dr. Rūtai Krikščiūnienei už visapusišką pagalbą ir vertingus patarimus vykdant ir aprašant tyrimą.

4. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autorei interesų konflikto nebuvo.

5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Tyrimui išduotas Kauno regioninio biomedicininį tyrimų etikos komiteto sutikimas (Nr. BE-2-32, 2014-06-03).

6. SANTRUMPOS

AH	- augimo hormonas, somatotropinas
DHEAS	- dehidroepiandrosterono sulfatas
DTL	- didelio tankio lipoproteinai
DXA	- dvigubo rentgeno spindulių pluošto absorbcimetrija
FSH	- folikulus stimuliuojantis hormonas
GTM	- gliukozės tolerancijos mėginys
IGF - 1	- į insuliną panašus augimo faktorius 1 (<i>ang. insulin-like growth factor 1</i>)
KMI	- kūno masės indeksas
KMT	- kaulų mineralinis tankis
LSMU KK	- Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos
MTL	- mažo tankio lipoproteinai
n	- atvejų skaičius
NE	- natūralus estradiolis
PHT	- pakaitinė hormonų terapija
SB	- spontaninė branda
SKT	- sudėtinės kontraceptinės tabletės
TG	- trigliceridai
TS	- Ternerio sindromas
TV	- tarptautiniai vienetai

7. ĮVADAS

Ternerio sindromas (TS) - genetinis susirgimas, kurį sukelia dalinis ar visiškas antrosios lytinės X chromosomos nebuvimas [1]. Sindromas diagnozuojamas 1/2000 - 1/2500 gyvų gimusių mergaičių [2]. Sutrikimui būdingas daugiasisteminis organų pažeidimas, specifiški klinikiniai požymiai: vėluojantis lytinis brendimas, žemas ūgis [3]. Osteopenija ir osteoporozė pasireiškia daugiau nei 50 proc. TS pacienčių ir siejama su padidėjusia lūžių rizika [4]. Vis dėlto mechanizmai, lemiantys tokius kaulų mineralinio tankio (KMT) pokyčius, nėra pilnai išaiškinti. Kaip esminės moterims su TS nustatomų kaulinio audinio pakitimų priežastys literatūroje dažniausiai įvardijami X chromosomos genų, kontroliuojančių kaulų vystymąsi, haplonepakankamumas ir dėl gonadų disgenezės susidaręs estrogenų stygius [5]. Manoma, kad moterims su TS taikoma pakaitinė hormonų terapija (PHT) lytiniais hormonais kompensuoja šiems pacientėms būdingą vidinę estrogenų stoką, todėl yra ypač svarbi kaulų mineraliniam kiekiui ir tankiui formuotis paauglystėje bei lemia didesnę KMT suaugus [6]. Gydymas rekombinantiniais augimo hormono (AH) preparatais yra laikomas standartine priemone mergaičių su TS tiksliniam ūgiui pasiekti, tačiau jo poveikis KMT iki šiol vertinamas prieštaringai [7]. Žinoma, kad įtakos KMT gali turėti ir daugelis moterims su TS nustatomų gretutinių endokrininių bei metabolinių patologijų: androgenų stoka, nutukimas, dislipidemija, angliavandenių apykaitos sutrikimai [8].

Šiuo moksliniu tyrimu siekiama įvertinti kaulų mineralinio tankio ypatumus moterims su Ternerio sindromu.

8. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tikslas

Įvertinti kaulų mineralinio tankio ypatumus moterims su Turnerio sindromu.

Uždaviniai

1. Įvertinti kaulų mineralinį tankį moterims su Turnerio sindromu.
2. Įvertinti kaulų mineralinio tankio ryšį su gydymu pakaitine hormonų terapija lytiniais hormonais ir augimo hormonu, esant Turnerio sindromui.
3. Įvertinti kaulų mineralinio tankio ryšį su antropometriniais rodikliais ir gretutinėmis patologijomis moterims su Turnerio sindromu.
4. Įvertinti kaulų mineralinio tankio pokyčius 2 metų stebėjimo laikotarpiu moterims, kurioms diagnozuotas Turnerio sindromas.

9. LITERATŪROS APŽVALGA

9.1. Turnerio sindromo etiologija ir klinikiniai požymiai

Turnerio sindromas (TS) - genetinis susirgimas, kurį sukelia dalinis ar visiškas antrosios lytinės X chromosomos nebuvimas. Sindromas pavadintas amerikiečių endokrinologo *Henry Turner* garbei, kuris šį sutrikimą aprašė 1938 m. [1]. Sutrikimas diagnozuojamas 1/2000 - 1/2500 gimusių gyvų mergaičių [2]. Vis dėlto tikrasis sindromo paplitimas nežinomas, nes daliai tipinių fenotipinių požymių neturinčių mergaičių sutrikimas nediagnozuojamas [9]. Žemas ūgis ir vėluojantis lytinis brendimas laikomi klasikine TS požymiais. Kiti galimi požymiai: įgimta rankų ir kojų limfinė edema, trumpas ir platus kaklas, kaklo klostės, žema plaukų augimo linija, nagų displazija arba hipoplazija, deformuotos ausys, klausos sutrikimai, pasikartojantys otitai, mikrognatija, aukštas gomurys, dauginiai pigmentiniai apgamai, plati krūtinės ląsta, didelis atstumas tarp spenelių, trumpas ketvirtasis delnakaulis, *cubitus valgus*. Apie pusei TS pacienčių nustatomos kairiosios širdies (aortos koarktacija, dviburis aortos vožtuvas, aortos dilatacija), trečdaliui - inkstų (pasagos formos inkstas, apsisukęs arba ektopinis inkstas) anomalijos, neretai lemiančios sunkius sveikatos sutrikimus. Moterys su TS turi didesnę riziką sirgti Hašimoto tiroiditu ir hipotireoze, kitomis autoimuninėmis ligomis, joms dažnai nustatomi angliavandenių apykaitos sutrikimai [3]. Nors charakteringi klinikiniai požymiai neretai leidžia numatyti TS diagnozę, jai patvirtinti reikalinga atlikti citogenetinį kariotipo (chromosomų analizės) tyrimą. Dažniausiai naudojama tiriamoji medžiaga - periferinio kraujo limfocitų kultūros [10]. 45,X kariotipas (X chromosomos monosomija) nustatomas apie 40-50 proc. atvejų, tai - klasikinis TS. Galimi ir mozaikiniai kariotipo variantai (pvz. 46,X,i(Xq), 46,XX, 47,XXX, 46,X,del(Xp) ar 46,XY). 20 proc. atvejų nustatomi struktūriniai X chromosomos pakitimai, iš kurių dažniausias - Xq izochromosoma [3, 11].

9.2. Pagrindiniai kaulų mineralizacijos sutrikimų patogenezės aspektai

Normalų kaulų mineralizacijos didėjimą vaikystėje ir paauglystėje lemia daugybė genetinių, endokrininių, metabolinių bei gyvenimo būdo veiksnių [8]. Sveikų mergaičių kaulų masė didėja su amžiumi. Intensyviausiai šis procesas vyksta augimo šuolio metu, o KMT pikas pasiekiamas vėlyvojoje brendimo fazėje, apie šešioliktus gyvenimo metus [12,13]. Vėlesniais gyvenimo metais KMT kinta nežymiai, tačiau menopauzės periodu ir po jos ima sparčiai mažėti [14, 15].

Tai, jog suaugusioms moterims su TS būdinga osteoporozė ir didesnė lūžių rizika, žinoma dar nuo 1963 m., kai *Finby* ir *Archibald* aprašė TS pacientėms atliktose rentgeno nuotraukose pastebėtus

mineralizacijos pokyčius. Dvejais didelės apimties kohortiniais tyrimais nustatyta, jog osteopenija ar osteoporozė pasireiškia nuo 55 iki 64 proc. TS pacienčių [4, 16]. Vis dėlto mechanizmai, lemiantys tokius KMT pokyčius, nėra pilnai išaiškinti. Kaip esminės TS pacientėms nustatomų kaulinio audinio pakitimų priežastys literatūroje dažniausiai įvardijama X chromosomos genų, kontroliuojančių kaulų vystymąsi, haplonepakankamumas ir dėl gonadų disgenezės susidaręs estrogenų stygius [1, 5, 17]. Yra žinoma, kad moterims su TS gydymas estrogenų preparatais vaidina pagrindinį vaidmenį kaulų mineraliniam kiekiui ir tankiui formuoti paauglystės ir jauno suaugusių amžiaus laikotarpiu [18, 19, 20, 21]. Japonijoje taikant DXA tyrimą buvo įvertinta 100 moterų su TS juosmens slankstelių (L2-4) KMT. Pacienčių, kurios buvo gydytos PHT estrogenais, KMT buvo reikšmingai didesnis nei tų, kurios gydytos nebuvo ($0.809 \pm 0.120 \text{ g/cm}^2$; $n = 72$ vs $0.743 \pm 0.126 \text{ g/cm}^2$; $n = 16$), tačiau reikšmingai mažesnis nei tų moterų su TS, kurioms lytinė branda prasidėjo savaime ($0.941 \pm 0.118 \text{ g/cm}^2$; $n = 10$). Vis dėlto, pacienčių, kurioms gydymas PHT lytiniais hormonais buvo pradėtas anksti (iki 18 metų), KMT nesiskyrė nuo tų, kurioms mėnesinės prasidėjo be medikamentų pagalbos [22].

Kiaušidės produkuoja daugiau nei pusę moterų organizme aptinkamo testosterono, tad gonadų disgenezė taip pat lemia TS pacientėms nustatomą androgenų nepakankamumą. Androgenai savo ruožtu didina KMT ir jų trūkumas gali turėti įtakos osteoporozės vystymuisi [21]. Nors dėl plataus spektro galimų nepageidaujamų poveikių pakaitinė androgenų terapija mergaitėms ir moterims su TS klinikinėje praktikoje netaikoma, *Zuckerman-Levin* ir bentraautorių atliktas dvigubai aklas pilotinis tyrimas, kurio metu tirtos 14 moterų su TS ($21.3 \pm 3.1 \text{ m.}$), parodė, jog gydymas mažomis *metiltestosterono* dozėmis didina androgenų koncentraciją kraujyje ir KMT [23, 24].

Augimo hormonas (AH) skatina skeleto augimą ir vystymąsi, didina kaulų masę ir jų tankį. Pacientų, kuriems dėl įvairių būklių nustatomas AH nepakankamumas, gydymas rekombinantiniais AH preparatais turi teigiamą poveikį kaulų masės kaupimui ir KMT suaugus. Vis dėlto, daugumai TS pacienčių AH nepakankamumas nėra nustatomas [7, 25]. Mergaičių su TS gydymas AH yra laikomas standartine priemone tiksliniam ūgiui pasiekti, tačiau tyrimų, vertinančių tokio gydymo poveikį TS pacienčių KMT rezultatai prieštaringi [7,10]. *Nour* ir bendraautoriaus atlikus DXA tyrimą 28 moterims su TS (17 - 48 m.), bei palyginus šlaunikaulio, stuburo slankstelių bei stipinkaulio KMT tarp moterų gydytų ($n=12$) ir negydytų AH ($n=16$), KMT skirtumų nenustatyta [26]. Tuo tarpu Čekijoje ištyrus 68 TS pacientes (6 - 19,4 m.) taikant kiekybinį kaulų mineralizacijos įvertinimą kompiuterinės tomografijos tyrimu nustatyta teigiama koreliacija tarp gydymo AH trukmės ir kortikalinio KMT [19].

Pakankamas kalcio ir vitamino D suvartojimas yra būtinas skeleto sistemos sveikatai palaikyti. Celiakija ir kitos uždegiminės žarnyno ligos, kurios santykinai dažnai nustatomos moterims su TS, gali lemti KMT pokyčius, nes sutrikdo kalcio bei kitų maistinių medžiagų būtinų kaulų metabolizmui absorbciją virškinamajame trakte [5, 27]. *Cleemann* su bendraautoriais ištyrė 54 moteris su TS (22 – 65 m.) pastebėjo, jog toms moterims, kurioms nustatytas vitamino D nepakankamumas,

gydymas kalcio ir vitamino D preparatais kartu su pakaitine hormonų terapija (PHT) padidino juosmens slankstelių KMT [28]. Kitame tyrime, ištyrus 59 suaugusias moteris su TS, visoms joms nustatytas vitamino D nepakankamumas ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/mL}$). Tos pacientėms, kurioms nepaisant gydymo PHT buvo nustatyta maža kaulų masė, pritaikius papildomą gydymą vitamino D analogu *Eldecalcitoliu* pastebėtas reikšmingas KMT padidėjimas (iki gydymo 0.710 ± 0.056 vs. $0.736 \pm 0.062 \text{ g/cm}^2$ po 12 mėn. gydymo; $p < 0.001$) [29].

TS pacientėms būdinga pakitusi kūno sandara: padidėjusi visceralinių riebalų masė, sumažėjusi liesoji kūno masė, didesnis kūno masės indeksas (KMI) [30]. Jos taip pat turi didesnę riziką sirgti 1 ar 2 tipo cukriniu diabetu [31]. Nutukimas, ypač visceralinio tipo, siejamas su mažesniu KMT ir didesne lūžiu rizika [32]. Taip pat pastebėta, kad asmenims sergantiems cukriniu diabetu būdingas didesnis kaulų trapumas ir dažnesni lūžiai, nors sumažėjęs KMT nustatomas retai [33].

Žemo ūgio geno - SHOX (*ang. short stature homeobox-containing gene*), randamo X chromosomos trumpojo peties pseudoautosominiame regione, haplonepakankamumas siejamas su TS pacientėms nustatomais kaulų geometrijos pokyčiais ir įvairiomis skeleto anomalijomis [17]. SHOX haplonepakankamumas būdingas visiems TS kariotipams, tad KMT pokyčių tarp skirtingų kariotipų nenustatoma [34]. Visgi pacienčių, kurioms nustatytas mozaikinis 45,X/46,XX kariotipas su didele proporcija normalių 46,XX ląstelių, stuburo srities KMT būna didesnis nei moterų su klasikiniu 45,X kariotipu [35].

9.3. Kaulų mineralinio tankio vertinimo ypatumai

Egzistuoja daug įvairių metodų kaulų mineraliniam kiekiui ir KMT įvertinti: standartinė rentgenografija, radiografinė fotodensitometrija, viengubo rentgeno spindulių pluošto absorbcimetrija, DXA, kiekybinis kaulų mineralizacijos įvertinimas kompiuterine tomografija ir kt. [36]. Klinikinėje praktikoje moterų su TS KMT įvertinimui dažniausiai naudojamas DXA tyrimas [10]. DXA išmatuojamas kaulų mineralinis kiekis (g) bei kaulų plotas (cm^2) ir pirmąjį rodiklį padalinus iš antrojo apskaičiuojamas KMT (g/cm^2). Išmatavus tiriamo asmens KMT, gautas dydis lyginamas su standartine norma ir apskaičiuojami du rodikliai, vadinami T ir Z lygmenimis. T lygmuo – tiriamojo asmens KMT nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi nuo maksimalaus jaunų sveikų tos pačios lyties asmenų kaulų tankio vidurkio. Z lygmuo – tiriamojo asmens KMT nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi nuo to paties amžiaus ir lyties asmenų KMT vidurkio. Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos rekomendacijas, kai nustatomas T lygmuo tarp -1 ir -2,5 diagnozuojama osteopenija, o kai mažiau už -2,5 - osteoporozė [37,38]. Vis dėlto moterų iki menopauzės KMT vertinimui patikimesniu laikomas Z lygmuo (patologinis Z lygmuo $\leq -2,0$) [39]. Svarbu atsižvelgti į tai, jog DXA tyrimas paremtas kaulų ploto, o ne tūrio vertinimu, tad jo rezultatai

priklauso nuo tiriamojo ūgio. Dėl šios priežasties manoma, jog vertinant žemesnes nei 150 cm TS pacientės gali būti nustatomas klaidingai mažas KMT [7].

9.4. Kaulų mineralinio tankio vertinimo svarba

Moterims su TS nustatoma maždaug 25 proc. padidėjusi lūžių rizika. Literatūroje aprašomi du TS moterims pasireiškiančių lūžių amžiaus pikai: vaikystė iki lytinės brandos ir vyresnis amžius (daugiau nei 45 m.) [7, 40]. Apie pusę visų moterims su TS nustatomų lūžių sudaro dilbio kaulų lūžiai [41]. Padidėjusią lūžių riziką šioms pacientėms lemia ne tik KMT pokyčiai. Įtakos turi ir kaulų architektūra, skeleto geometrija, augimo ir lytinės brandos ypatumai, pusiausvyros bei klausos sutrikimai, fizinis aktyvumas, mityba [1,4,7, 41]. Vis dėlto, KMT tyrimas DXA metodu išlieka vertinga, sąlyginai pigia bei prieinama priemone objektyviai įvertinti moterų su TS kaulų būklę, lūžių riziką, taikomų gydymo priemonių veiksmingumą bei papildomo gydymo poreikį. Dėl šios priežasties rekomenduojama atlikti DXA tyrimą visoms mergaitėms su TS, pradėjus taikyti gydymą PHT, o vėliau bent kartą per 5 m. iki pasiekiamas menopauzės amžius ir PHT nutraukiama [10, 42].

10. TYRIMO METODIKA IR METODAI

LSMUL KK Endokrinologijos klinikoje vykdytas stebėjimo tyrimas. 2014 – 2018 m. laikotarpiu tirtos pacientės (n = 58), 18 metų amžiaus ir vyresnės, kurioms genetiniais tyrimais patvirtintas TS ir kurioms buvo atliktas DXA tyrimas.

Sergančiosioms TS įvertinti antropometriniai parametrai (matuotas ūgis, svoris, skaičiuotas KMI). Kūno svoris matuotas naudojant elektronines svarstyklas. Galima paklaida – 0,1 kg. Ūgio matavimas galimas su 0,5 cm paklaida. KMI apskaičiuotas pagal formulę: svoris (kg) / ūgis (m)². Normalus KMI, jei KMI 18,5 - 24,9 kg/m², jei KMI 25-29,9 kg/m² diagnozuotas antsvoris, jei KMI > 30 kg/m² - diagnozuotas nutukimas.

8 – 9 val. ryte nevalgius buvo atliekami laboratoriniai tyrimai. Angliavandenių apykaita vertinta pagal gliukozės tolerancijos mėginio (GTM) kreivę. GTM atliktas ir vertintas pagal 2012 m. cukrinio diabeto diagnostikos algoritmą [43]. Riebalų apykaita vertinta atliekant lipidogramą (bendras cholesterolis, didelio tankio lipoproteinai (DTL), mažo tankio lipoproteinai (MTL), trigliceridai (TG)), remiantis Nacionalinės Cholesterolio Mokymo programos rekomendacijomis [44]. Įvertintos į insuliną panašaus augimo faktoriaus 1 (*ang. insulin-like growth factor 1*; IGF - 1), kalcio bei jonizuoto kalcio, androgenų testostoreno bei dehidroepiandrosterono (DHEAS) bei folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) koncentracijos kraujyje.

KMT tirtas atliekant DXA tyrimą viršutinės šlaunikaulio dalies ir juosmeninės stuburo dalies slankstelių (L1-L4) srityse. Atsižvelgus į jauną didžiosios dalies tiriamųjų amžių ir remiantis Tarptautinės klinikinės densitometrijos draugijos rekomendacijomis moterų iki menopauzės DXA vertinimui, pasirinkta vertinti KMT ir Z lygmens rodiklius [39]. Z lygmuo > -2 vertintas kaip „KMT atitinkantis vidurkį pagal amžių“, o Z lygmuo ≤ -2 kaip „KMT mažesnis negu tikėtinas pagal amžių“.

Visos tiriamosios buvo gydomos standartinėmis vitamino D3 1200 TV per parą ir kalcio 1 g per parą dozėmis. Pacientės, atsižvelgiant į gydymą PHT lytiniais hormonais (PHT), buvo suskirstytos į šias grupes: gydytos - PHT(+) ir negydytos - PHT(-) bei gydytos natūraliu estradioliu (NE) ir sudėtinėmis kontraceptinėmis tabletėmis (SKT). Lyginant DXA rodiklius, pacientės, kurioms lytinė branda prasidėjo savaime, buvo ekskliuduotos iš PHT (+), PHT (-), NE ir SKT grupių bei priskirtos atskirai spontaninės brandos (SB) grupei. Pagal gydymą AH pacientės suskirstytos į gydytas - AH(+) ir negydytas AH(-). Vertintas pacienčių amžius gydymo iniciacijos metu, gydymo trukmė, palyginti DXA rodikliai ir tyrimo įvertinimai tarp išvardintų grupių.

Pagal KMI pacientės suskirstytos į normalaus svorio, antsvorio ir nutukimo grupes. Įvertinus GTM pacientės suskirstytos į tas, kurioms buvo nustatytas angliavandenių apykaitos sutrikimas ir tas, kurioms šis sutrikimas nenustatytas. Pagal lipidogramos rodiklius - į pacientes su dislipidemija ir be dislipidemijos. Palyginti KMT ir Z lygmens rodikliai tarp minėtų grupių.

Antruoju etapu buvo atrinktos 18 iš 58 pacienčių, kurios po pirminio ištyrimo reguliariai lankėsi LSMUL KK Endokrinologijos klinikoje ir joms buvo pakartotas DXA tyrimas. Palyginti šių pacienčių antropometriniai ir DXA rodikliai pirmojo (DXA1) ir antrojo (DXA2) tyrimų metu.

Visos tiriamosios davė žodinių ir rašytinių sutikimą dėl duomenų naudojimo. Gautas Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto sutikimas (Nr. BE-2-32, 2014-06-03).

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant statistinį paketą SPSS (angl. Statistical Package for Social Sciences) 23.0. Duomenų pasiskirstymui įvertinti, atliktas *Shapiro - Wilk* testas. Kiekybinių požymių, tenkinusių normalumo sąlygas, skirtumai tarp dviejų tiriamųjų grupių vertinti taikant Stjudento *t* kriterijų, rezultatai aprašyti pateikiant požymių reikšmių vidurkį (standartinį nuokrypį). *Mann-Witney – U* testas naudotas analizuojant kiekybinių požymių, netenkinusių normalumo sąlygų, reikšmių skirtumus dviejose nepriklausomose grupėse. Rezultatai aprašyti pateikiant reikšmių medianą (minimali-maksimali reikšmė; vidurkis). Kokybiniai dydžiai aprašyti pateikiant jų reikšmių dažnį (*n*) ir santykinį dažnį (*proc.*). Kokybinių kintamųjų priklausomumui įvertinti taikytas tikslusis Fišerio kriterijus. Priklausomybei tarp rodiklių įvertinti buvo naudota *Spearman* koreliacija. DXA1 ir DXA2 rodikliai palyginti taikant neparametrinį *Wilcoxon* kriterijų. Duomenys laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

11. REZULTATAI

Tiriamąją grupę sudarė 58 pacientės. 40 (69 proc.) nustatyta klasikinė 45,X monosomija, o 18 (31 proc.) - ne klasikinė 45, X monosomija. Imties charakteristika apžvelgta lentelėse Nr.1 ir Nr.2.

Lentelė Nr. 1. Imties charakteristika: antropometriniai ir laboratoriniai rodikliai

Rodiklis	Vidurkis
Amžius (m)	30,41 ± 9,27
Ūgis (cm)	152,36 ± 6,78
Svoris (kg)	58 ± 11,42
KMI (kg/m ²)	24,9 ± 4,84
Bendras cholesterolis (mmol/l)	5,14 ± 0,87
MTL (mmol/l)	2,93 ± 0,73
DTL (mmol/l)	1,69 ± 0,67
TG (mmol/l)	0,9 ± 0,51
Gliukozės 1 taškas (mmol/l)	5,22 ± 1,36
Gliukozės 2 taškas (mmol/l)	6,56 ± 2,99
IGF - 1 (nmol/l)	25,48 ± 14,17
Kalcis (mmol/l)	2,85 ± 4,19
Jonizuotas kalcis (mmol/l)	1,66 ± 4,35
Testosteronas (nmol/l)	1,87 ± 0,97
FSH (nmol/l)	29,31 ± 26,69

Lentelė Nr. 2. Tiriamosios imties (N=58) charakteristika: patologinių pakitimų dažniai

Rodiklis	Dažnis n (proc.)
Antsvoris	19 (32,8 proc.)
Nutukimas	7 (12,1 proc.)
Dislipidemija	30 (51,7 proc.)
Angliavandenių apykaitos sutrikimai	12 (20,7 proc.)

6 (10,3 proc.) tiriamosioms buvo nustatytas mažesnis negu tikėtinas pagal amžių KMT šlaunikaulio srityje, o 12 (20,7 proc.) - juosmens slankstelių srityje. Iš viso mažesnis negu tikėtinas

pagal amžių KMT pasireiškė 15 (25,9 proc.) pacienčių. KMT ir Z lygmens rodikliai bei tyrimų įvertinimas pateikiami lentelėje Nr. 3.

Lentelė Nr. 3. Moterų su Turnerio sindromu (n = 58) DXA tyrimo rodikliai

Rodiklis	DXA atlikimo sritis	
	Šlaunikaulis	Juosmens slanksteliai
KMT (g/cm ²)	0,77 ± 0,26	0,93 ± 0,14
Z lygmuo	-0,895 ± 1,11	-0,94 ± 1,29
KMT atitinka vidurkį pagal amžių	50 (86,2 proc.)	44 (75,9 proc.)
KMT mažesnis negu tikėtinas pagal amžių	6 (10,3 proc.)	12 (20,7 proc.)

45 (77,6 proc.) pacienčių buvo gydytos PHT. 30 (51,7 proc.) pacienčių gydytos PHT, į kurios sudėtį įeina NE. 15 (25,9 proc.) moterų gydytos SKT. 13 (22,4 proc.) pacienčių buvo negydytos įtraukimo laikotarpiu, iš kurių 8 (13,8 proc.) gydymas nepradėtas dėl savaimė prasidėjusios lytinės brandos. Vidutinis PHT lytiniais hormonais iniciacijos amžius buvo 14,66 ± 1,94 m. Vidutinė gydymo trukmė - 12,37 ± 6,57 m. Nustatyta, kad PHT gydytos moterys buvo reikšmingai jaunesnės, nei negydytos PHT (28 (18 - 57; 29,02) vs 31 (22 - 60; 35,23), p = 0,036), tačiau reikšmingų antropometrinių rodiklių skirtumų tarp šių grupių nerasta. PHT gydytų ir negydytų pacienčių amžiaus ir antropometrinių rodiklių palyginimas pateikiamas lentelėje Nr. 4.

Lentelė Nr. 4. Gydytų (+) ir negydytų (-) PHT pacienčių amžiaus bei antropometrinių rodiklių palyginimas

Rodiklis	PHT (+)	PHT (-)	p reikšmė
Amžius (m)	28 (18 - 57; 29,02)	31 (22 - 60; 35,23)	0,036
Ūgis (cm)	152,79 ± 6,01	150,88 ± 9,1	0,107
Svoris (kg)	57 (32 - 80; 58,13)	58 (40-81; 57,54)	0,794
KMI (kg/m ²)	24,4 (15,32 - 36,03; 24,84)	26,14 (15,24 - 34,6; 25,1)	0,858

Lyginant PHT gydytų ir negydytų pacienčių DXA rodiklius iš PHT (+) grupės buvo ekskluduotos 4 (6,89 proc.), o PHT (-) grupės 8 (13,79 proc.) moterys, kurioms pasireiškė spontaniinė lytinė branda. Statistiškai reikšmingų KMT ir Z lygmens skirtumų tarp PHT gydytų (n = 41) ir negydytų (n = 5) moterų nenustatyta. Rasta priklausomybė tarp DXA tyrimo įvertinimų ir gydymo PHT: negydytoms PHT moterims dažniau nei gydytomis PHT nustatytas mažesnis negu tikėtinas pagal amžių KMT juosmens slankstelių srityje (9 (22 proc.) vs 4 (80 proc.), p = 0,018). DXA rodiklių ir

tyrimo įvertinimų palyginimas tarp PHT gydytų ir negydytų pacienčių pateikiamas lentelėse Nr. 5 ir Nr. 6.

Lentelė Nr. 5. Gydytų (+) ir negydytų (-) PHT pacienčių KMT ir Z lygmens palyginimas

Rodiklis	Šlaunikaulis		p reikšmė	Juosmens slanksteliai		p reikšmė
	PHT (+)	PHT (-)		PHT (+)	PHT (-)	
KMT (g/cm ²)	0,77 (-0,79 - 1,07; 0,74)	0,81 (0,59 - 0,86; 0,77)	0,661	0,90 (0,64 - 1,12; 0,91)	0,795 (0,75 - 1,1; 0,85)	0,152
Z lygmuo	-1,2 (-2,9 - 2,1; -1,07)	-0,9 (-1,9 - 0,6; -1,08)	0,661	-1,1 (-4,3 - 0,8; -1,12)	-2,1 (-2,2-0,5; -1,6)	0,211

Lentelė Nr. 6. DXA tyrimo įvertinimų pasiskirstymas pagal gydymą PHT

DXA tyrimo įvertinimas	Šlaunikaulis		p reikšmė	Juosmens slanksteliai		p reikšmė
	PHT (+)	PHT (-)		PHT (+)	PHT (-)	
KMT atitinka vidurkį pagal amžių	34 (85 proc.)	5 (100 proc.)	1	32 (78 proc.)	1 (20 proc.)	0,018
KMT mažesnis negu tikėtinas pagal amžių	6 (15 proc.)	0 (0 proc.)		9 (22 proc.)	4 (80 proc.)	

Palyginus KMT ir Z lygmenis tarp NE ir SKT vartotojų nenustatyta reikšmingų skirtumų nei šlaunikaulio, nei juosmens slankstelių srityse. Reikšmingų KMT ir Z lygmens skirtumų nebuvo nustatyta ir lyginant pacientes, kurios PHT vartoti pradėjo iki 15 ir po 15 metų.

Pacientėms, kurioms lytinė branda prasidėjo savaime (n=12) nustatytas didesnis KMT (0,95 (0,43 - 1,2; 0,88) vs 0,78 (-0,79 - 1,07; 0,74), p = 0,02) ir Z lygmuo (0,25 (-4,2 - 2,3; -0,23) vs -1,1 (-2,9 - 2,1; -1,07), p = 0,014) šlaunikaulio srityje nei toms, kurioms SB nebuvo nustatyta. Palyginus pacienčių kurioms buvo savaiminė lytinė branda KMT su gydytų PHT KMT, skirtumų šlaunikaulio srityje nebuvo nustatyta, tačiau Z lygmuo išliko reikšmingai didesnis SB grupėje (0,97 (0,73 - 1,46; 1,01) vs 0,9 (0,64 - 1,12; 0,91), p = 0,038). Palyginus šlaunikaulio srities DXA rezultatus tarp pacienčių, kurioms lytinė branda prasidėjo savaime ir pacienčių, kurioms gydymas PHT pradėtas iki 15 m. (n=25), išnyko ir Z lygmens skirtumas.

45 (77,6 proc.) pacientės buvo gydytos AH, o 13 (22,4 proc.) pacienčių AH gydytos nebuvo. Vidutinis gydymo AH iniciacijos amžius buvo 11 ± 3,84 m. Nustatyta vidutinė gydymo AH trukmė - 5,03 ± 3,27 m. Lyginant KMT ir Z lygmenis šlaunikaulio ir juosmens slankstelių srityse tarp pacienčių vartojusių ir nevartojusių AH, reikšmingų skirtumų nustatyta nebuvo. DXA rodiklių

palyginimas tarp AH(+) ir AH(-) grupių pateikiamas lentelėje Nr. 7. Vis dėlto, lyginant tik PHT gydytų pacienčių grupę su grupe gydyta PHT ir AH, nustatyta jog pastarojoje Z lygmuo šlaunikaulio srityje buvo reikšmingai didesnis (-1,7 (-2,8 - 0,5; -1,46) vs -1,1 (-2,9 - 2,1; -0,91), $p = 0,045$). Reikšmingų Z lygmens stuburo slankstelių srityje ir KMT rodiklių skirtumų lyginant šias grupes nerasta.

Lentelė Nr. 7. Gydytų (+) ir negydytų (-) AH pacienčių KMT ir Z lygmens palyginimas

Rodiklis	Šlaunikaulis		p reikšmė	Juosmens slanksteliai		p reikšmė
	AH (+)	AH (-)		AH (+)	AH (-)	
KMT (g/cm ²)	0,79 (-0,79 - 1,07; 0,78)	0,74 (0,43 - 1,2; 0,76)	0,304	0,95 (0,74 - 1,16; 0,93)	0,86 (0,64 - 1,46; 0,89)	0,066
Z lygmuo	-1,05 (-2,9 - 2,1; -0,83)	-1,3 (-4,2 - 2,3; -1,1)	0,269	-0,65 (-2,8 - 1,1; -0,84)	-1,5 (-4,3-3,9; -1,36)	0,05

Nenustatyta reikšmingų KMT ir Z lygmens skirtumų tarp pacienčių su angliavandenių apykaitos sutrikimu ($n = 12$) ir be angliavandenių apykaitos sutrikimo ($n = 42$) grupių bei tarp klasikinės 45,X monosomijos ir neklasikinio TS grupių. Nenustatyta jokio ryšio tarp DXA rodiklių ir ūgio, svorio, KMI, androgenų, kalcio bei jonizuoto kalcio, IGF - 1 koncentracijų kraujyje, tačiau rastos silpnos neigiamos koreliacijos tarp FSH koncentracijos kraujyje bei šlaunikaulio srities KMT ($r = -0,36$, $p = 0,008$), šlaunikaulio srities Z lygmens ($r = -0,31$, $p = 0,024$), juosmens slankstelių srities KMT ($r = -0,35$, $p = 0,008$) ir juosmens slankstelių srities Z lygmens ($r = -0,34$, $p = 0,009$).

Toms pacientėms, kurioms buvo diagnozuota dislipidemija ($n = 30$), nustatyti aukštesni KMT (0,98 (0,73 - 1,46; 0,97) vs 0,87 (0,74 - 1,16; 0,89), $p = 0,019$) ir Z lygmens (-0,35 (-2,9 - 3,9; -0,47) vs -1,35 (-2,8 - 1,1; -1,24), $p = 0,01$) rodikliai juosmens slankstelių srityje nei toms, kurioms dislipidemija nediagnozuota ($n = 24$). Taip pat rasta silpna neigiama koreliacija tarp bendro cholesterolio koncentracijos ir Z lygmens juosmens slankstelių srityje ($r = -0,28$, $p = 0,41$) bei tarp DTL ir juosmens slankstelių KMT ir Z lygmens ($r = -0,31$, $p = 0,022$ ir $r = -0,29$, $p = 0,035$).

18 (31,04 proc.) iš 58 pacienčių, kurios tęsė apsilankymus LSMU KK Endokrinologijos klinikoje, buvo atlikti pakartotiniai DXA tyrimai. Vidutinis laiko intervalas tarp pirmojo ir antrojo tyrimo buvo $1,89 \pm 0,78$ m. Per šį laikotarpį reikšmingai padidėjo pacienčių amžius (30 (18 - 49; 30,28) vs 32,5 (19 - 51; 32,17) m., $p < 0,001$), svoris (36 (35 - 79; 55,33) vs 56 (46 - 79; 59,72) kg, $p = 0,016$) ir KMI (23,83 (16-34,7; 24,92) vs 26,1 (21,8 - 36,2; 27,09) kg/m², $p = 0,012$). Visi DXA2 rodikliai buvo mažesni nei DXA1, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Pirmojo ir antrojo DXA rodiklių palyginimas pateikiamas lentelėje Nr. 8.

Lentelė Nr. 8. Pirmojo (DXA1) ir antrojo (DXA2) DXA tyrimų rodiklių palyginimas

Rodiklis	Šlaunikaulis		p reikšmė	Juosmens slanksteliai		p reikšmė
	DXA1	DXA2		DXA1	DXA2	
KMT (g/cm ²)	0,81 (-,58 - 1,04; 0,83)	0,81 (0,62 - 1,02; 0,82)	0,653	0,95 (0,74 - 1,1; 0,92)	0,89 (0,74 - 1,1; 0,91)	0,227
Z lygmuo	-0,85 (-2,9 - 0,8; -0,79)	-1,1 (-2,6 - 0,7; -0,91)	0,46	-0,65 (-2,8 - 0,9; -0,96)	-1,1 (-2,7 - 0,9; -1,06)	0,195

12. REZULTATŲ APTARIMAS

Iš literatūroje aprašomų tyrimų duomenų žinoma, kad didžiausias KMT sumažėjimas moterims su TS nustatomas juosmens slankstelių srityje [45]. Šis tyrimas tokius duomenis patvirtino - mažesnis nei tikėtinas pagal amžių KMT moterims su TS dažniau nustatytas juosmens slankstelių srityje nei šlaunikaulio srityje.

Šiame tyrime 22,4 proc. (n = 13) pacienčių nevarėjo gydymo PHT lytiniais hormonais. Remiantis literatūros duomenimis, ~ 90 proc. TS pacienčių taikomas gydymas PHT siekiant paskatinti antrinių lytinių požymių vystymąsi bei gimdos augimą [46]. Daugelio autorių nuomone PHT atlieka esminį vaidmenį kaulų mineralinio kiekio kaupime jaunystėje bei KMT palaikyme subrendus [18, 19, 20, 21]. *Cintron* ir bendraautorių atlikta metaanalizė, į kurią buvo įtraukti 12 klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų ir 13 kohortinių tyrimų parodė teigiamą PHT poveikį moterų su TS KMT [23]. Nors šiame tyrime KMT ir Z lygmens skirtumų tarp PHT gydytų ir negydytų pacienčių nenustatyta, negydytoms PHT moterims dažniau nei gydytoms PHT nustatytas mažesnis negu tikėtinas pagal amžių KMT juosmens slankstelių srityje.

Literatūroje aprašomas ryšys tarp estrogenų nepakankamumo trukmės moterims su TS ir juosmens slankstelių bei šlaunikaulio srities KMT mažėjimo. Spontaniškos lytinės branda rodo vidinius moterų su TS estrogenų išteklius ir siejama su didesniu KMT. Ankstyva PHT iniciacija toms mergaitėms, kurioms lytinė branda nepasireiškia savaime leidžia kompensuoti vidinį estrogenų stygių ir pasiekti TS pacientėms su SB būdingą KMT [22, 47]. Šiame tyrime TS pacienčių su SB šlaunikaulio srities KMT ir Z lygmuo buvo reikšmingai didesni nei tų, kurioms savaiminė lytinė branda nepasireiškė, tačiau nesiskyrė nuo tų moterų, kurioms gydymas PHT buvo pradėtas iki 15 m.

Augimo atsilikimas ir žemas ūgis yra dažniausias TS klinikinis požymis, tad augimą stimuliuojantis gydymas AH yra laikomas standartinės TS pacienčių terapijos dalimi. Gydymą AH rekomenduojama pradėti anksti, 4-6 metų amžiaus [10]. Šiame tyrime 77,6 proc. pacienčių buvo gydytos AH, o gydymas pradėtas sąlyginai vėlai, vidutiniškai 11 metų amžiuje. Nebuvo nustatyta KMT ar Z lygmens skirtumų tarp AH gydytų ir negydytų pacienčių, tačiau AH skyrimas kartu su PHT lytiniais hormonais lėmė didesnę šlaunikaulio srities Z lygmenį nei gydymas tik PHT. Tokie rezultatai patvirtina literatūroje egzistuojančią dvejoneį dėl teigiamo AH poveikio moterų su TS KMT, kai vieni tyrimai nustato teigiamą AH poveikį [19, 48], o kiti - jokie [26, 49].

Nors literatūroje nutukimas dažnai siejamas su mažesniu KMT [32], šiame tyrime nei svoris, nei KMI įtakos moterų su TS KMT neturėjo. Manoma, kad itin žemoms moterims su TS mažas KMT gali būti nustatomas klaidingai dažniau nei aukštesnėms pacientėms, nes DXA tyrimas vertina tik kaulų plotą, bet ne jų tūrį [7]. Vis dėlto šiame tyrime statistiškai reikšmingo ryšio tarp ūgio ir KMT nenustatyta.

Angliavandenių apykaitos sutrikimai moterims su TS nustatomi dažnai. Rizika, kad TS pacientei sutriks angliavandenių apykaita siekia 50 proc. [50]. Šiame tyrime angliavandenių apykaitos sutrikimai buvo nustatyti 20,7 proc. tiriamųjų, tačiau neigiamo poveikio KMT šie sutrikimai neturėjo.

Dislipidemija nustatoma 37 - 50 proc. moterų su TS [51]. Šiame tyrime dislipidemija pasireiškė 51,7 proc. tiriamųjų. Nustatyta neigiama koreliacija tarp bendro cholesterolio koncentracijos ir Z lygmens juosmens slankstelių srityje atitinka daugelyje literatūros šaltinių aprašomą neigiamą bendro cholesterolio poveikį KMT [52]. Tuo tarpu šiame tyrime rasta neigiama koreliacija tarp DTL ir juosmens slankstelių KMT bei Z lygmens tikėtina buvo nulemta neigiamo KMT poveikio DTL [53]. Moterims su dislipidemija nustatyti aukštesni KMT ir Z lygmens rodikliai juosmens slankstelių srityje nei moterims be dislipidemijos tikėtina, galėtų būti susiję su gydymu PHT. Nors gydymas PHT turi teigiamą įtaką KMT, jis taip pat siejamas su dislipidemija [54]. Vis dėlto, toks rezultatų priežastingumo paaiškinimas lieka tik hipoteze, nes šiame tyrime PHT ryšys su lipidų apykaita netirtas.

FSH vaidmuo reprodukciniuose procesuose bei estrogenų sintezėje gerai žinomas, tačiau neseniai atrastas ir šio hormono poveikis kaulų metabolizmui. Tyrimais, nagrinėjančiais kaulų trapumo, pasireiškiančio moterims su TS ląstelinius mechanizmus nustatyta, kad aukštos FSH koncentracijos kraujyje lemia aktyvesnius osteogenezės procesus bei siejamos su kaulų masės praradimu [5, 55]. Mūsų tyrime nustatytos silpnos neigiamos koreliacijos tarp FSH koncentracijos kraujyje ir KMT bei Z lygmens tiek šlaunikaulio, tiek juosmens slankstelių srityse patvirtina galimą neigiamą FSH poveikį KMT.

Dėl riboto vitamino D koncentracijos kraujyje įvertinimo prieinamumo šio stebėjimo tyrimo vykdymo pradžioje, vitaminas D tiriamosios moterims su TS netirtas. Tuo tarpu statistiškai reikšmingo ryšio tarp kalcio bei jonizuoto kalcio koncentracijų kraujyje ir KMT bei Z lygmens šioms moterims nerasta.

Šiame tyrime, kaip ir daugelyje kitų literatūroje aprašomų tyrimų [1,34], nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ryšio tarp moterų su TS kariotipo (45, X monosomija vs ne klasikinis TS) ir KMT.

13. IŠVADOS

1. Mažesnis nei tikėtinas pagal amžių kaulų mineralinis tankis nustatytas ketvirtadaliui visų tiriamųjų ir dažniau pasireiškė juosmens slankstelių srityje nei šlaunikaulio srityje.
2. Gydytų ir negydytų pakaitine hormonų terapija moterų su Turnerio sindromu DXA rodikliai nesiskyrė, tačiau negydytomis pakaitine hormonų terapija tiriamosioms mažesnis negu tikėtinas pagal amžių kaulų mineralinis tankis juosmens slankstelių srityje nustatytas dažniau nei negydytomis pakaitine hormonų terapija ($p = 0,018$).
3. Gydytų ir negydytų augimo hormonu moterų su Turnerio sindromu DXA rodikliai nesiskyrė, tačiau augimo hormono skyrimas kartu su pakaitine hormonų terapija lytiniais hormonais lėmė didesnę šlaunikaulio srities Z lygmenį nei gydymas tik pakaitine hormonų terapija ($p = 0,045$).
4. Antropometriniai rodikliai ir angliavandenių apykaitos sutrikimas neturėjo įtakos moterų su Turnerio sindromu kaulų mineraliniam tankiui. Aukštos folikulus stimuliuojančio hormono koncentracijos turėjo neigiamą įtaką visiems vertintiems DXA rodikliams.
5. Stebėjimo laikotarpiu ($1,89 \pm 0,78$ m.) moterų su Turnerio sindromu DXA rodikliai statistiškai reikšmingai nepakito.

14. LITERATŪROS SĄRAŠAS

- [1] Augoulea A, Zachou G, Lambrinouadaki I. Turner syndrome and osteoporosis. *Maturitas* 2019 Dec;130:41-49.
- [2] Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Oct;91(10):3897-3902.
- [3] Zhong Q, Layman LC. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome--45,X with or without mosaicism. *Fertil Steril* 2012 Oct;98(4):775-779.
- [4] Han TS, Cadge B, Conway GS. Hearing impairment and low bone mineral density increase the risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 Nov;65(5):643-647.
- [5] Faienza MF, Ventura A, Colucci S, Cavallo L, Grano M, Brunetti G. Bone Fragility in Turner Syndrome: Mechanisms and Prevention Strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016 Apr 26;7:34.
- [6] Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, Kristensen B, Skouby SO, Jensen AK, et al. Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2017 Feb;176(2):233-242.
- [7] Bakalov VK, Bondy CA. Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2008 Jun;9(2):145-151.
- [8] Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab* 2001 Jan-Feb;12(1):22-28.
- [9] Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics* 2004 Sep;114(3):640-644.
- [10] Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(3):G1-G70.
- [11] Viuff M, Skakkebaek A, Nielsen MM, Chang S, Gravholt CH. Epigenetics and genomics in Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019 Mar;181(1):68-75.
- [12] Lu PW, Briody JN, Ogle GD, Morley K, Humphries IR, Allen J, et al. Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Res* 1994 Sep;9(9):1451-1458.
- [13] Boot AM, de Ridder MA, Pols HA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Jan;82(1):57-62.
- [14] Khosla S. Pathogenesis of age-related bone loss in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013 Oct;68(10):1226-1235.

- [15] Berger C, Goltzman D, Langsetmo L, Joseph L, Jackson S, Kreiger N et al. Peak bone mass from longitudinal data: Implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25(9):1948-1957.
- [16] Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, Verhaak CM, Netea-Maier RT, Otten BJ, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Sep;96(9):E1517-26.
- [17] Soucek O, Zapletalova J, Zemkova D, Snajderova M, Novotna D, Hirschfeldova K, et al. Prepubertal girls with Turner syndrome and children with isolated SHOX deficiency have similar bone geometry at the radius. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Jul;98(7):E1241-7.
- [18] Soucek O, Schonau E, Lebl J, Willnecker J, Hlavka Z, Sumnik Z. A 6-Year Follow-Up of Fracture Incidence and Volumetric Bone Mineral Density Development in Girls With Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 Mar 1;103(3):1188-1197.
- [19] Soucek O, Lebl J, Snajderova M, Kolouskova S, Rocek M, Hlavka Z, et al. Bone geometry and volumetric bone mineral density in girls with Turner syndrome of different pubertal stages. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 Apr;74(4):445-452.
- [20] Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, Kristensen B, Skouby SO, Jensen AK, et al. Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2017 Feb;176(2):233-242.
- [21] Trolle C, Hjerrild B, Cleemann L, Mortensen KH, Gravholt CH. Sex hormone replacement in Turner syndrome. *Endocrine* 2012 Apr;41(2):200-219.
- [22] Nakamura T, Tsuburai T, Tokinaga A, Nakajima I, Kitayama R, Imai Y, et al. Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome. *Endocr J* 2015;62(11):965-970.
- [23] Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017 Feb;55(2):366-375.
- [24] Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Dec;94(12):4820-4827.
- [25] Pfaffle R, Kiess W. GH and IGF-1 Replacement in Children. *Handb Exp Pharmacol* 2020 Jan 14.
- [26] Nour MA, Burt LA, Perry RJ, Stephure DK, Hanley DA, Boyd SK. Impact of Growth Hormone on Adult Bone Quality in Turner Syndrome: A HR-pQCT Study. *Calcif Tissue Int* 2016 Jan;98(1):49-59.
- [27] Lucaccioni L, Wong SC, Smyth A, Lyall H, Dominiczak A, Ahmed SF, et al. Turner syndrome--issues to consider for transition to adulthood. *Br Med Bull* 2015 Mar;113(1):45-58.

- [28] Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL, Heickendorff L, Christiansen JS, Mosekilde L, et al. Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009 Aug;161(2):251-257.
- [29] Tsuburai T, Nakamura T, Yoshikata H, Miyagi E, Sakakibara H. Eldecalcitol increases bone mass in patients with Turner syndrome who have insufficient bone mass acquisition after estrogen replacement therapy. *Endocr J* 2018 Jun 27;65(6):629-638.
- [30] Gravholt CH, Hjerrild BE, Mosekilde L, Hansen TK, Rasmussen LM, Frystyk J, et al. Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules. *Eur J Endocrinol* 2006 Oct;155(4):583-592.
- [31] Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, Zhou J, Sheth P, Shah K, et al. Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. *J Autoimmun* 2012 Jun;38(4):315-321.
- [32] Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res* 2011 Jun 15;6:30-799X-6-30.
- [33] Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. *Int J Endocrinol* 2014;2014:820615.
- [34] Shi K, Liu L, He Y, Li D, Yuan L, Lash G et al. Body composition and bone mineral status in patients with Turner syndrome. *Scientific Reports*. 2016;6(1).
- [35] El-Mansoury M, Barrenas ML, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, et al. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 May;66(5):744-751.
- [36] Nadeem M, Roche EF. Bone health in children and adolescent with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(9-10):823-833.
- [37] Alekna V, Tamulaitienė M., Krasauskienė A. Osteoporozės diagnostikos ir gydymo metodika. *Gerontologija* 12.2 (2011): 110-130.
- [38] Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994 Nov;4(6):368-381.
- [39] Adult Official Positions of the International Society of Clinical Densitometry, The International Society for Clinical Densitometry, 2015 [updated in 2019].
- [40] Wasserman H, Backeljauw PF, Khoury JC, Kalkwarf HJ, Gordon CM. Bone fragility in Turner syndrome: Fracture prevalence and risk factors determined by a national patient survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018 Jul;89(1):46-55.
- [41] Cardona Attard C, Cameron-Pimblett A, Puri D, Elliot J, Wilson J, Talaulikar V et al. Fracture rate in women with oestrogen deficiency – Comparison of Turner syndrome and premature ovarian insufficiency. *Clinical Endocrinology*. 2019;91(6):743-749.
- [42] Shankar R, Backeljauw P. Current best practice in the management of Turner syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2017;9(1):33-40.

- [43] Lietuvos Respublikos Cukrinio Diabeto ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašas. 2012–02-28 Nr. V-159.
- [44] Kuhar MB. Update on managing hypercholesterolemia. The new NCEP guidelines. *AAOHN J* 2002 Aug;50(8):360-364.
- [45] Benetti-Pinto CL, Bedone A, Magna LA, Marques-Neto JF. Factors associated with the reduction of bone density in patients with gonadal dysgenesis. *Fertil Steril* 2002 Mar;77(3):571-575.
- [46] Gawlik A, Hankus M, Such K, Drosdzol-Cop A, Madej P, Borkowska M, et al. Hypogonadism and Sex Steroid Replacement Therapy in Girls with Turner Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016 Dec;29(6):542-550.
- [47] Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Jones G, Ebeling PR, Milat F, et al. Delay in estrogen commencement is associated with lower bone mineral density in Turner syndrome. *Climacteric* 2017 Oct;20(5):436-441.
- [48] Sato N, Nimura A, Horikawa R, Katumata N, Tanae A, Tanaka T. Bone mineral density in Turner syndrome: relation to GH treatment and estrogen treatment. *Endocr J* 2000 Mar;47 Suppl:S115-9.
- [49] Suganuma N, Furuhashi M, Hirooka T, Moriwaki T, Hasegawa Y, Mori O, et al. Bone mineral density in adult patients with Turner's syndrome: analyses of the effectiveness of GH and ovarian steroid hormone replacement therapies. *Endocr J* 2003 Jun;50(3):263-269.
- [50] Turtle EJ, Sule AA, Bath LE, Denvir M, Gebbie A, Mirsadraee S, et al. Assessing and addressing cardiovascular risk in adults with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013 May;78(5):639-645.
- [51] Kozłowska-Wojciechowska M, Jez W, Zdrojewski T, Chwojnicki K. Are young women with Turner syndrome at greater risk of coronary artery disease? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006 Jun;13(3):467-469.
- [52] Makovey J, Chen J, Hayward C, Williams F, Sambrook P. Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone*. 2009;44(2):208-213.
- [53] Yang XL, Cui ZZ, Zhang H, Wei XT, Feng GJ, Liu L, et al. Causal link between lipid profile and bone mineral density: A Mendelian randomization study. *Bone* 2019 Oct;127:37-43.
- [54] Giordano R, Forno D, Lanfranco F, Manieri C, Ghizzoni L, Ghigo E. Metabolic and cardiovascular outcomes in a group of adult patients with Turner's syndrome under hormonal replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2011 May;164(5):819-826.
- [55] Faienza MF, Brunetti G, Ventura A, Piacente L, Messina MF, De Luca F, et al. Mechanisms of enhanced osteoclastogenesis in girls and young women with Turner's Syndrome. *Bone* 2015 Dec;81:228-236.