

تاثیر درمان با آنالوگ‌های طولانی اثر گنادوتروپین بر اندکس توده بدنی در دختران دچار بلوغ زودرس

چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۰۶/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۲/۱۴ آنلاین: ۱۳۹۳/۲/۱۵

حشمت مؤیری^۱

زینب مدرسی مصلی^{۱*}

مامک شریعت^۲

زهرا حق‌شناس^۱

فریبا نادری^۱

۱- گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات مادر، جنین و نوزاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

زمینه و هدف: بلوغ زودرس علاوه بر اثرات عمیق جسمی و روانی، منجر به پیشرفت سریع سن استخوانی، افزایش هورمون‌های جنسی، منارک زودرس و کاهش قابل توجه در قد نهایی بیماران درمان نشده می‌شود. درمان با آنالوگ‌های طولانی اثر گنادوتروپین‌ها، درمان انتخابی بلوغ زودرس می‌باشد، اما در مورد اثر این داروها بر افزایش وزن، اختلاف نظر وجود دارد. **روش بررسی:** در این مطالعه گذشته‌نگر وزن، قد و اندکس توده بدنی ۵۲ بیمار به مدت ۱۲ ماه، (در شروع درمان، شش و ۱۲ ماه پس از آن) با آنالوگ‌های گنادوتروپین مورد بررسی قرار گرفت. بیماران بیشتر دختران مبتلا به بلوغ زودرس ایدیوپاتیک بودند و تعداد کمی هم دخترانی بودند که به علت قد کوتاه و یا مسایل اجتماعی و روانی کاندید درمان بودند. شاخص‌های آنتروپومتریک و BMI پس از درمان با قبل مقایسه شد.

یافته‌ها: متوسط سن بیماران در شروع درمان $8/78 \pm 3/07$ بود. انحراف معیار برای توده بدنی (Standard Deviation) SDS BMI، بیماران، قبل از درمان $0/80 \pm 1/18$ ، شش ماه بعد از درمان $0/82 \pm 1/15$ و ۱۲ ماه بعد از درمان هم $0/82 \pm 1/28$ بود که تغییر معناداری نداشت ($P=0/909$). قد SDS بیماران در شروع درمان $0/41 \pm 1/65$ ، شش ماه بعد از درمان $0/43 \pm 1/60$ و ۱۲ ماه بعد از درمان $0/46 \pm 1/50$ بود که این افزایش از لحاظ آماری معنادار نبود ($P=0/66$). افزایش وزن بیماران هم در سه گروه کم‌وزن، نرمال، دارای اضافه‌وزن و چاق نیز تفاوت معناداری با هم نداشت.

نتیجه‌گیری: درمان با آنالوگ‌های گنادوتروپین باعث چاقی قابل توجه در بیماران نمی‌شود، هرچند افزایش مختصری در وزن دیده می‌شود اما این تغییر از لحاظ آماری معنادار نیست.

کلمات کلیدی: بلوغ زودرس، آنالوگ گنادوتروپین، چاقی، اندکس توده بدنی.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، مجتمع

بیمارستانی امام‌خیمینی (ره)، بیمارستان ولیعصر، طبقه

همکف، بخش کودکان

تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۹۲۳۶۰

E-mail: z.modarresy@gmail.com

مقدمه

بوده و روزبه‌روز بر تعداد دخترانی که در سنین پایین‌تر بالغ می‌شوند افزوده می‌شود.^۱ کودکان مبتلا به بلوغ زودرس به‌چندین دلیل نیازمند بررسی پزشکی می‌باشند. بلوغ زودرس ممکن است نشان‌دهنده یک مشکل مهم و تهدیدکننده حیات مثل وجود یک تومور باشد. بلوغ زودرس منجر به تکامل استخوانی زودرس و کاهش قد در بزرگسالی می‌شود. کودک را در معرض سوءاستفاده جنسی قرار می‌دهد و بلوغ زودرس دختران را در ریسک بالاتری برای سرطان پستان در طول زندگی قرار خواهد داد.^۲

بلوغ زودرس (Precocious puberty) به‌حالتی اطلاق می‌شود که بلوغ در سنی زودتر از معمول اتفاق بیافتد. تعریف رایجی که برای بلوغ زودرس وجود دارد، شروع علائم ثانویه جنسی قبل از هشت سالگی در دختران و قبل از ۹ سالگی در پسران می‌باشد. اما واقعیت این است که این تعریف ممکن است در جوامع مختلف و منابع متفاوت به‌صورت دیگری باشد و همچنین به‌نظر می‌رسد به‌تازگی سن بلوغ رو به‌کاهش

روش بررسی

این مطالعه به صورت گذشته‌نگر در سال ۱۳۹۱ انجام شد. پرونده پزشکی ۵۲ بیمار مراجعه‌کننده به درمانگاه غدد کودکان که با شکایت بلوغ زودرس تحت درمان با آنالوگ GnRH قرار گرفته بودند و پرونده به نسبت کامل بود، مورد بررسی قرار گرفت. بیماران حداقل به مدت یک سال تحت درمان قرار گرفته بودند و در شروع درمان، شش ماه و یک سال پس از درمان بررسی شدند.

بیمارانی که وارد مطالعه شدند، دخترانی بودند که یا به علت شروع علائم بلوغ قبل از سن هشت سالگی تحت درمان قرار گرفتند و یا به علت مسایل اجتماعی- روانی، کودک نیاز به تأخیر در بلوغ داشته است، برای نمونه در مورد بیماران عقب‌مانده ذهنی و یا فلج مغزی که تأخیر در بلوغ از نظر کاهش احتمال سوءاستفاده جنسی بیماران و همچنین پذیرش خانواده‌ها مورد نظر بود.

گروه دیگر بیمارانی بودند که در خطر کوتاهی قد در بزرگسالی به علت شروع علائم بلوغ و افزایش سن استخوانی قرار داشتند. علائم شروع بلوغ زودرس در جمعیت مورد مطالعه در اکثر موارد پوبارک و تالارک مرحله دو و سه تانر بوده است، در شش مورد (۱۱/۵۳٪) مراجعه بیماران با شروع منارک بوده است. با توجه به اینکه در طراحی این مطالعه داشتن گروه کنترل یعنی بیماران مبتلا به بلوغ زودرسی که تحت درمان قرار نگرفته‌اند غیراخلاقی می‌باشد و چنین بیمارانی در صورت تشخیص باید درمان شوند، از این روی گروه کنترل در نظر گرفته نشد.

این مطالعه به صورت گذشته‌نگر انجام شد و از پرونده‌های موجود استفاده شد. اطلاعات شخصی پرونده‌ها و نام بیماران محرمانه ماند و فقط از اطلاعات مورد نظر استفاده شد. قد، صدک قد و Standard Deviation Score (SDS) Standard Deviation Score، وزن و BMI SDS و صدک آن براساس سن تقویمی بیماران در شروع درمان، شش ماه و ۱۲ ماه پس از آن ارزیابی شد. BMI کمتر از ۵٪ به عنوان کم‌وزن، ۵٪ تا ۸۵٪ نرمال، ۸۵٪ تا ۹۵٪ دارای اضافه‌وزن و بیش از ۹۵٪ به عنوان چاق محسوب شدند. سن استخوانی بر اساس روش Greulich-Pyle در شروع درمان اندازه‌گیری شد. تکامل جنسی بیماران هم بر اساس روش Marshall-Tanner طبقه‌بندی شد. داروی مورد استفاده برای بیشتر بیماران دیفرلین (IPSEN Pharma Biotech Co., Paris, France)

تعیین سن دقیق، برای افتراق پروسه بلوغ طبیعی از زودرس در کودکان، چندان کار آسانی نیست، چون این روند در نژادها و جوامع مختلف ممکن است، سنین متفاوتی داشته باشد. بیشتر مؤلفین برای دختران سن هشت سال و برای پسران سن ۹ سال را به عنوان مرز سنی بلوغ زودرس ذکر می‌کنند.

در مورد اندیکاسیون‌های درمان بلوغ زودرس اجماع نظرکلی وجود ندارد. البته همه کودکان با بلوغ زودرس نیازمند درمان نمی‌باشند و براساس شرایط بیمار باید تصمیم‌گیری شود. یک عارضه مهم درازمدت بلوغ زودرس واقعی، کوتاهی قد در بزرگسالی می‌باشد، بنابراین یک قسمت تصمیم برای درمان تخمین قد نهایی بیمار می‌باشد. برای تصمیم‌گیری در مورد درمان تنها کرایتریاهای هورمونی کافی نیست بلکه مسایل روانی- اجتماعی و رفتاری هم به عنوان دلایل منطقی درمان مورد توجه می‌باشند.^۲

کودکانی که نسبت به سن حاملگی کم‌وزن (Small for Gestational Age, SGA) بوده‌اند در خطر بالاتری از نظر امکان کوتاهی قد در بزرگسالی قرار دارند و نیاز به درمان شدیدتری برای بلوغ زودرس دارند و حتی ممکن است اضافه کردن هورمون رشد نتایج بهتری برای آنها داشته باشد.^۳

یکی از درمان‌ها آگونیست‌های GnRH است که اساس درمان با این داروها بر این واقعیت استوار است که سلول‌های گنادوتروپیک هیپوفیز نیاز به تحریک ضربانی و نه مداوم GnRH برای ترشح گنادوتروپین‌ها دارند.

با توجه به طول اثر طولانی‌تر و قدرت بیشتر این آنالوگ‌ها نسبت به GnRH طبیعی بدن، بعد از یک دوره کوتاه تحریک، سلول‌های گنادوتروپیک نسبت به اثر آنها و اثر GnRH داخلی بدن حساسیت زدایی می‌شوند و به‌طور مؤثری روند بلوغ زودرس را متوقف می‌کنند.^۴ یکی از عوارض احتمالی این درمان چاقی و افزایش Body Mass Index (BMI) است که برای برخی از بیماران نگران‌کننده می‌باشد. در پاسخ به این نگرانی مطالعه حاضر انجام شد، که هدف اصلی آن بررسی اثرات درمان با آنالوگ GnRH بر BMI در بیماران دچار بلوغ زودرس مرکزی ایدیوپاتیک بود. در کنار این هدف اصلی، اهداف فرعی مانند تعیین روند تغییرات BMI حین درمان و بعد از آن، تعیین تغییرات قد حین درمان و بعد از آن و همچنین تعیین این پارامترها در گروهی که همزمان هورمون رشد دریافت کرده‌اند، بود.

و این افزایش معنادار بود. اما در تغییرات قد براساس صدک و SDS نتایج به دست آمده افزایش معناداری نداشت ($P=0/54$). SDS قد هم افزایش معناداری نداشت، به این معنا که افزایشی که در قد دیده شد با افزایش قد مورد انتظار برای سن بیماران مطابق بود و این افزایش بیش از آن نبود.

بدون توجه به سن و قد، وزن بیماران به طور معناداری افزایش پیدا کرده بود ($P=0/000$). اما در مورد اندکس توده بدنی، BMI بیماران افزایش داشت، اما در شش ماه اول معنادار نبود و در شش ماه دوم افزایش BMI بیماران معنادار بود ($P=0/006$). BMI به تنهایی کفایت نمی کند و SDS و یا صدک BMI براساس سن بیماران با توجه به گذشت یک سال، برای قضاوت صحیح مورد نیاز است.

میانگین صدک BMI بیماران در شروع درمان $69/35 \pm 29/08$ بود، یعنی بیماران به طور تقریبی BMI نرمال اما البته بیش از متوسط جامعه داشتند، اما تغییرات در عرض یک سال معنادار نبود ($P=0/87$). SDS هم افزایش معناداری نداشت ($P=0/909$). این موضوع به این معناست که هر چند وزن و قد و BMI بیماران در یک سال پس از شروع درمان افزایش معنادار داشته است، اما با توجه به اینکه سن بیماران هم افزایش داشته، در نهایت صدک BMI بیماران براساس سن تقویمی آنها تغییر معناداری نداشته و این افزایش در وزن و BMI با افزایش سن بیماران قابل توجیه بود و می توان گفت آگونیست های GnRH تأثیری در افزایش BMI بیماران نداشت.

شش نفر از بیماران علاوه بر GnRHa، هورمون رشد هم دریافت کرده بودند که برای بررسی اثر آن، این گروه جداگانه آنالیز شدند. در عین حال برای جلوگیری از اثر مخدوش کننده دریافت هورمون رشد گروه اصلی هم یکبار با وجود این شش نفر و یکبار بدون آن آنالیز شدند. تغییرات BMI، صدک و SDS آن در هر دو گروه بدون تفاوت معناداری از نظر آماری بود، اما با توجه به نمودارها BMI SDS در گروه دریافت کننده هورمون رشد افزایش بیشتری داشت، height SDS در طول درمان در گروه دریافت کننده GnRHa به تنهایی حتی کاهش هم داشت، اما از لحاظ آماری این تغییرات قابل توجه و استناد نبود. اما افزایش height SDS در طول دوره درمان در گروه دریافت کننده هورمون رشد علاوه بر آگونیست گنادوتروپین معنادار بود ($P=0/044$). نمودارهای ۱ و ۲ روند تغییرات BMI SDS و SDS قد را در دو گروه نشان می دهد (گروه ۱: هورمون رشد + آگونیست گنادوتروپین،

و در تعداد کمتری (پنج مورد $9/6\%$) دکاپتیل بود و تجویز آن به صورت تزریق عضلانی با دوز $3/75$ mg هر ۲۸ روز یکبار بود. شش مورد از بیماران ($11/53\%$) و به علت کمبود همزمان هورمون رشد و یا عدم پاسخدهی کافی در افزایش قد با تجویز آنالوگ GnRH به تنهایی همزمان هورمون رشد هم دریافت کردند. دو مورد از بیماران ($3/84\%$) همزمان اسپرونولاکتون هم دریافت کردند.

آنالیز آماری با استفاده از SPSS ویراست ۱۶ انجام شد. همه داده ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{Standard Deviation}$ ارائه شد و Paired t-test برای مقایسه داده ها استفاده شد. $P < 0/05$ از لحاظ آماری معنادار فرض شد.

یافته ها

متوسط سن بیماران در شروع درمان $8/78 \pm 1/7$ سال بود. متوسط سن استخوانی در شروع درمان $9/18 \pm 1/45$ سال بود که $0/4$ سال بیش از سن متوسط تقویمی بود. بررسی هورمونی پایه برای اکثریت بیماران در شروع درمان انجام شده بود که نتایج آن به قرار زیر است: میزان متوسط استرادیول $23/09 \pm 14/4$ ، میزان متوسط LH $1/43 \pm 1/72$ و میزان متوسط FSH $6/64 \pm 19/5$.

متوسط طول دوره درمان در بیماران $20/95 \pm 12/16$ ماه و حداکثر ۶۰ ماه بود. اکثر بیماران (۴۱ مورد $78/8\%$) بلوغ زودرس مرکزی ایدیوپاتیک داشتند و مشکل همراه دیگری وجود نداشت، در ۱۱ مورد ($21/2\%$) مشکلات همراه دیگری وجود داشت:

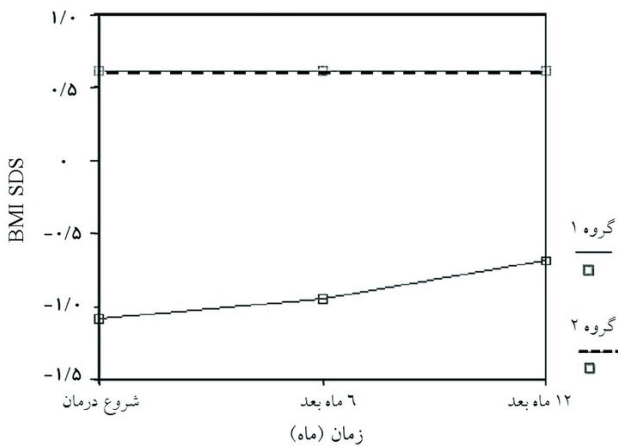
یک مورد مبتلا به هیدروسفالی و تشنج و دارای شنت مغزی، یک مورد میوپاتی لیمب گیردل، یک مورد گلیوم اپتیک، یک مورد دیابت تیپ I تحت درمان با انسولین، سه مورد اختلال در تست های تیروئید به صورت کم کاری تیروئید، یک مورد تشنج و فلج مغزی، یک مورد تشنج و اختلالات رفتاری و دو مورد تشنج و عقب ماندگی ذهنی.

قد، صدک و SDS قد، وزن، BMI بیماران براساس سن شش ماه و یک سال پس از آن مورد بررسی قرار گرفتند (جدول ۱). در شش ماه اول درمان، متوسط افزایش قد تنها $0/45$ cm بود ($P=0/86$) و این افزایش معنادار نبود، اما در شش ماه دوم درمان $5/74$ cm افزایش در قد بیماران وجود داشت که معنادار بود ($P=0/039$) و به طور کلی در عرض یک سال $6/2$ cm افزایش در قد بیماران حاصل شد ($P=0/028$)

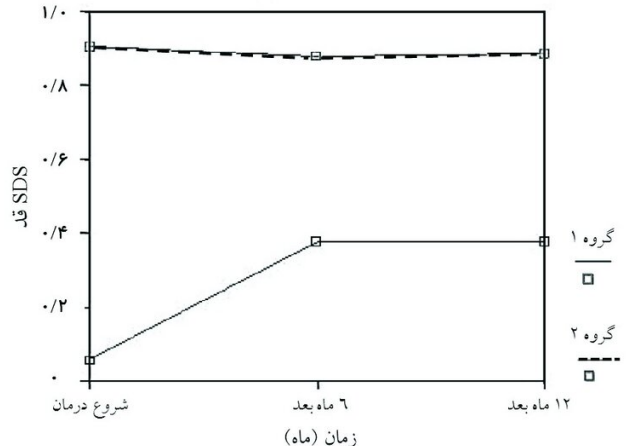
بوده‌اند. در پایان مطالعه یعنی ۱۲ ماه بعد: ۴/۵٪ کم‌وزن، ۵۰٪ نرمال، ۲۲/۷٪ دارای اضافه‌وزن و ۲۲/۷٪ چاق بوده‌اند. زمانی که براساس BMI بیماران به چهار گروه کم‌وزن، نرمال، اضافه‌وزن و چاق تقسیم شدند، تفاوت معناداری در اندکس توده بدنی افراد ایجاد نشده و کسانی که در هر گروهی طبقه‌بندی شده بودند به‌طور تقریبی در همان گروه باقی ماندند.

گروه ۲: آگونیست گنادوتروپین به‌تنهایی). بیماران به چهار گروه براساس صدک BMI تقسیم شدند.

در شروع مطالعه (قبل از تجویز دارو) دو نفر (۳/۹٪) کم‌وزن، ۳۰ نفر یعنی ۵۸/۸٪ نرمال و ۱۰ نفر (۱۹/۶٪) دارای اضافه‌وزن و ۹ نفر (۱۷/۶٪) چاق بودند. شش‌ماه بعد این مقادیر چنین بود: ۲/۱٪ کم‌وزن، ۵۸/۳٪ با وزن نرمال، ۱۸/۸٪ دارای اضافه‌وزن و ۲۰/۸٪ چاق



نمودار ۲: تغییرات قد SDS در طول درمان



نمودار ۱: تغییرات BMI SDS در طول درمان

جدول ۱: مقایسه شاخص‌های سن، قد و وزن قبل و پس از درمان

متغیر	قبل از شروع درمان	شش ماه پس از درمان	۱۲ ماه پس از درمان	P
سن (سال)	۸/۷۸±۱/۷	۹/۲۸±۱/۷	۹/۲۸±۱/۷	
قد (cm)	۱۳۲/۷۵±۷/۵۶	۱۳۳/۲۰±۲۰/۵۵	۱۳۸/۹۴±۷/۳۴	۰/۰۲۸
وزن (kg)	۳۳/۲۵±۶/۹۷	۳۵/۵۷±۷/۴۹	۳۸/۲±۸/۶۳	۰/۰۰۰
اندکس توده بدنی (kg/cm ^۲)	۱۸/۷۴±۳/۰	۱۹/۱۴±۳/۱۳	۱۹/۶۵±۳/۵	۰/۳۱۸
SDS قد براساس سن تقویمی	۰/۴۱±۱/۶	۰/۴۳±۱/۶	۰/۴۶±۱/۵	۰/۶۶
صدک قد براساس سن تقویمی	۵۹/۸۶±۳۷/۲۲	۶۰/۴۳±۳۷/۲۶	۶۰/۸۶±۳۶	۰/۵۴
BMI SDS براساس سن تقویمی	۰/۸۰±۱/۱۸	۰/۸۲±۱/۱۵	۰/۸۲±۱/۲۸	۰/۹۰۹
BMI Percentile براساس سن تقویمی	۶۹/۳۵±۲۹/۰۸	۷۰/۰۳±۲۸/۶۶	۷۰/۱۰±۲۹/۳۷	۰/۸۷

داده‌ها به‌صورت Mean± Standard Deviation ارائه شد. Paired t-test برای مقایسه داده‌ها استفاده شد. P<۰/۰۵ از لحاظ آماری معنادار فرض شد.

بحث

شد، حتی در برخی موارد در کسی که افزایش رشد قدی به علت بلوغ زودرس جنسی و افزایش سرعت تکامل استخوانی دارد، در ابتدای درمان ممکن است حتی سرعت رشد قدی کم شود، اما در نهایت از کوتاهی قد نهایی جلوگیری خواهد کرد. البته این مطلب در برخی مطالعات به صورت کاهش قد SDS گزارش شده است (مطالعه Lee).^۵ اما در گروهی که به علت کمبود همزمان هورمون رشد و یا کوتاهی قد قابل توجه هورمون رشد دریافت کرده بودند، همانطور که انتظار می‌رفت، افزایش قد SDS معنادار بوده است و این یافته بر این نکته تأکید می‌کند که در صورت کوتاهی قد قابل توجه دریافت همزمان هورمون رشد به مراتب سودمندتر خواهد بود.

در مطالعه‌ای که توسط Lee در ۳۸ دختر کره‌ای با بلوغ زودرس انجام شده بر خلاف مطالعه ما BMI SDS بیماران در مدت ۱۸ ماه درمان به میزان قابل توجه افزایش یافته و این افزایش در دختران با وزن اولیه نرمال بیش از کسانی بوده است که اضافه وزن داشته‌اند.^۶ در مطالعه ما هم هر چند نتیجه از لحاظ آماری معنادار نبود، اما افزایش وزن در گروه دختران با وزن نرمال بیش از بقیه بود.

در مطالعه دیگر Tascilar،^{۲۰} دختر مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی ایدیوپاتیک را بررسی کرد، که نتایج به دست آمده حاکی از افزایش مختصر در BMI، افزایش متوسط در چربی کل بدن و افزایش چشمگیر در چربی ترانکال پس از درمان با آگونیست‌های GnRH بوده است.^۷ در مطالعه Glab که ۴۳ دختر مبتلا به بلوغ زودرس را بررسی کرده بود نتایج مشابه مطالعه ما بود، یعنی BMI SDS بیماران قبل از درمان و در پایان درمان تغییر آماری نداشته است و نتیجه‌گیری شده که GnRHa ارتباطی با اضافه وزن و چاقی بیماران نداشته است.^۸

در مطالعه Pasquaino،^{۸۷} دختر مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی ایدیوپاتیک که تحت درمان با GnRHa قرار گرفته بودند بررسی شدند که نتایج این مطالعه هم مشابه مطالعه ما بوده است، یعنی این درمان تأثیر قابل توجهی در افزایش وزن بیماران نداشته است (BMI SDS افزایش پیدا کرده اما این افزایش معنادار نبوده است).^۹ در مطالعه Traggiati،^{۲۹} دختر با بلوغ زودرس مرکزی ایدیوپاتیک مورد بررسی قرار گرفتند که برخلاف مطالعه ما افزایش معنادار BMI بعد از سال اول درمان مشاهده شد به این صورت که BMI SDS بیماران در پایان درمان به میزان قابل توجه بیش از گروه کنترل بوده است که نشان‌دهنده عوارض درمان با GnRHa می‌باشد.^{۱۰}

بلوغ زودرس منجر به اثرات عمیق جسمی و روانی در کودکان مبتلا و خانواده‌های آنها می‌شود و همراه با افزایش سرعت رشد و پیشرفت سریع سن استخوانی و افزایش هورمون‌های جنسی می‌باشد که باعث منارک زودرس و کاهش قابل توجه در قد نهایی بیماران درمان نشده می‌باشد. تخمین زده می‌شود که بلوغ زودرس بین ۱ در ۵۰۰۰ و ۱ در ۱۰۰۰۰ از کودکان را گرفتار می‌کند و حداقل ۱۰ برابر در دختران شایع‌تر می‌باشد، در بیش از ۹۰٪ از دختران بلوغ زودرس ایدیوپاتیک می‌باشد.^۵ در عین حال به نظر می‌رسد که به تازگی تعداد دختران مبتلا به بلوغ زودرس رو به افزایش است. Mogensen افزایش قابل توجه در تعداد بیماران با بلوغ زودرس ایدیوپاتیک را طی ۱۶ سال اخیر گزارش کرد.^۶

آگونیست‌های GnRH در درمان دختران با بلوغ زودرس مرکزی ایدیوپاتیک در توقف پیشرفت بلوغ و تکامل سریع سن استخوانی مؤثر می‌باشند و در افزایش قد نهایی تأثیر مثبتی دارند. اما در مورد اثر این داروها بر افزایش وزن و بروز چاقی بحث و اختلاف نظر وجود دارد و در مطالعات مختلف نتایج گوناگونی به دست آمده است، به این صورت که در برخی مطالعات افزایش BMI در برخی، عدم تغییر و در برخی حتی کاهش BMI گزارش شده است.

نتیجه‌ای که ما در این مطالعه به دست آوردیم عدم تغییر قابل توجه در BMI بیماران در طی یک سال درمان بوده است. لازم به توضیح است که در کودکان نرمال تغییرات BMI به این صورت است که در سال اول زندگی BMI روند افزایش یابنده دارد، سپس تا سن شش سالگی کاهش یافته و بعد از آن دوباره تا بزرگسالی افزایش می‌یابد. بنابراین در جمعیت مورد مطالعه ما به صورت یک روند نرمال در طی یک سال BMI افزایش خواهد یافت و طبق نتایج به دست آمده این افزایش بیش از حد مورد انتظار نبوده است و آگونیست‌های GnRH تأثیر بیشتری در افزایش وزن نداشته‌اند.

در مورد قد هم هر چند افزایش معنادار در قد بیماران وجود داشت اما قد SDS براساس سن تقویمی افزایش معناداری نداشت، یعنی افزایش قد بیماران متناسب با افزایش سن آنها بوده و اثر بیشتری ندارد و این نتیجه هم مورد انتظار می‌باشد چون این داروها از کاهش قد جلوگیری می‌کنند و چنانچه در قسمت بیان مسئله گفته

شده است.^{۱۱} به نظر می‌رسد در صورتی که طول مدت مطالعه و پیگیری طولانی‌تر شود چه بسا قضاوت بهتری در مورد اثرات آنالوگ‌های گنادوتروپین‌ها بر روی وزن و همچنین قد در طول زمان خواهد شد. در صورتی که امکان اندازه‌گیری Body composition فراهم باشد اثرات درمان بر تراکم و ترکیب توده چربی بدن قابل اندازه‌گیری خواهد بود که بررسی مفیدی خواهد بود. اثرات این داروها بر تراکم استخوانی هم مورد سوال می‌باشد که در پژوهش‌های آینده بررسی این اثرات کمک‌کننده خواهد بود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی اثرات درمان با آنالوگ‌های طولانی اثر گنادوتروپین بر اندکس توده بدنی در دختران دچار بلوغ زودرس مرکزی مراجعه‌کننده به درمانگاه غدد بیمارستان امام‌خیمینی (ره) و بیمارستان بهرامی" در مقطع دکترای تخصصی در سال ۱۳۹۲ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی بهداشتی تهران اجرا شده است.

در مطالعه‌ای که توسط Chiocca انجام شده است، ۲۰ بیمار مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی ایدیوپاتیک که تحت درمان قرار گرفته بودند بررسی شدند، طبق نتایج این مطالعه BMI بیماران تغییر قابل توجهی نداشته است اما توده چربی به طور آشکار افزایش داشته است.^{۱۱} در مطالعه دیگری که توسط Arrigo انجام شده است، نتایج متفاوت از نتایج مطالعه ما و حتی سایر مطالعات به دست آمده است، به این صورت که در این مطالعه پس از درمان با GnRHa شیوع چاقی به صورت معناداری کاهش پیدا کرده است و نتیجه‌گیری شده که تجویز GnRHa ممکن است تأثیر مطلوبی در کاهش BMI داشته باشد؛ به خصوص زمانی که حداقل دو سال طول بکشد و با مهار کامل ترشح گنادوتروپین‌ها باشد.^{۱۲} در مطالعه Traggiai هم نتایجی بر خلاف مطالعه ما به دست آمد؛ به این صورت که در ۲۹ دختر مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی ایدیوپاتیک که مورد مطالعه قرار گرفته بودند، افزایش معنادار در BMI پس از سال اول و ۲/۵ سال پس از درمان مشاهده

References

- Precocious puberty [Internet]. 2013 May 1 [cited 2014 Apr 15]; Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Precocious_puberty
- Griffith D. Early-onset Puberty Puts Girls at Risk of Medical Problems. 2007 Sep 15 [cited 2014 Apr 15]; Available from: http://seattletimes.com/html/nationworld/2003886234_webpuberty15.html
- Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):411-4.
- Garibaldi L, Chemaitilly W. Disorders of pubertal development. Kliegman RM, Stanton B, St Geme J. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1886-7.
- Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Kim CJ. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam Med J* 2012;48(1):27-31.
- Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sorensen K, Main KM, Gideon P, et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1393-401.
- Tascilar ME, Bilir P, Akinci A, Köse K, Akçora D, Inceoğlu D, et al. The effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment (leuprolide) on body fat distribution in idiopathic central precocious puberty. *Turk J Pediatr* 2011;53(1):27-33.
- Glab E, Barg E, Wikiera B, Grabowski M, Noczyńska A. Influence of GnRH analog therapy on body mass in central precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009;15(1):7-11.
- Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):190-5.
- Traggiai C, Perucchin PP, Zerbini K, Gastaldi R, De Biasio P, Lorini R. Outcome after depot gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: effects on body mass index and final height. *Eur J Endocrinol* 2005;153(3):463-4.
- Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, Mora S, Parrini D, Erba P, et al. Body mass index and body composition in adolescents treated with gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin depot for central precocious puberty: data at near final height. *Neuroendocrinology* 2009;89(4):441-7.
- Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004;150(4):533-7.

Influence of GnRH analogue on body mass index in girls with precocious puberty: a prospective study

Heshmat Moaieri M.D.¹
Zeinab Modarresi Mosalla
M.D.^{1*}
Mamak Shariat M.D.²
Zahra Haghshenas M.D.¹
Fariba Naderi M.D.¹

1- Department of Pediatric
Medicine, Valiasr Hospital, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

2- Maternal, Fetal and Neonatal
Research Center, Tehran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of
Pediatric Medicine, Valiasr Hospital,
Imam Khomeini Medical Complex,
Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-61192360
E-mail: z.modarresy@gmail.com

Abstract

Received: 21 Sep. 2013 Accepted: 05 Mar. 2014 Available online: 05 May. 2014

Background: Gonadotropin-releasing hormone analog (GnRHa) therapy is used in central precocious puberty (CPP) worldwide and it is the treatment of choice for this condition. Many of the previous studies concerning the effect of gonadotropin-releasing hormone analog (GnRHa) therapy on height. Much less attention has been paid to changes in body weight. However, concerns have been expressed that CPP may be associated with increased body mass index (BMI) both at initial presentation and during GnRH agonist treatment, but it is controversial in some studies.

Methods: We have retrospectively reviewed 52 female patients that the majority of them had CPP. We assessed height, height SDS, weight, weight SDS, BMI and BMI SDS. All patients were treated with GnRHa over 12 months. The variables were evaluated at 0, 6 and 12 months after initiation of treatment. 8 girls received growth hormone concomitantly. Also bone age and sexual maturity were measured. Bone age was assessed according to the Greulich-Pyle method and sexual maturation was classified according to the Marshall-Tanner method.

Results: Before the initiation of therapy, the girls had a mean BMI SD score for chronological age of 0.80 ± 1.18 after 6 months of therapy BMI SDS was 0.82 ± 1.15 and after 12 months was 0.82 ± 1.28 the P value is 0.909 and it is not statistically significant. Height SD score for chronological age was 0.41 ± 1.65 before the initiation of therapy and was 0.41 ± 1.65 after 6 months and 0.43 ± 1.60 after 12 months of therapy. The P= 0.66 and it is not statistically significant. Eight girls received growth hormone concomitantly, in this group increasing height SDS is statistically significant P= 0.044 but increasing BMI SDS is not significant.

Conclusion: Gonadotropin-releasing hormone analog (GnRHa) therapy in central precocious puberty (CPP) is safe for BMI and increasing of BMI is not significant, long-term follow-up study is required to elucidate whether GnRHa treatment affects adult obesity. Using growth hormone concomitantly, the effect on increasing height is significant.

Keywords: body mass index, GnRH agonist, obesity, precocious puberty.