ORIGINAL ARTICLE

Serum level of ghrelin in girls with real premature puberty before and during treatment with GnRH agonists and its association with obesity

Daniel Zamanfar [1],
Mohsen Arabi[2],
Rahim Vakili[3],
Nosrat Ghaemi[4],
Mohsen Nemati[5],
Leila Shokohi[6]

[1] Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[4] Associate Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[5] Associate Professor, Department of Nutrition, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[6] General Practitioner, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 12, 2013; Accepted April 13, 2014)

Abstract

Background and purpose: The precocious puberty in girls can have some adverse effects such as growth stoppage and subsequent short stature in comparison with predicted final adult height. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists are now considered as the treatment of CPP (Centeral precocious puberty). One of the side effects of these drugs is increased appetite and consequently obesity. During puberty a progressive reduction in the level of ghrelin has been reported. This study was aimed to assess the obesity and its association with ghrelin in girls with true precocious puberty treated with GnRH agonists.

Materials and methods: A sample of 20 consecutive girls with true precocious puberty was selected for this prospective observational study. They received 3.75 mg intramuscular GnRH every four weeks. Height, weight, body mass index (BMI), waist circumference, Tanner stage, body fat and serum ghrelin, were measured at the time of entrance into the study and during the follow-up visits. The follow-up visits were carried out after 6 and 12 months.

Results: Mean age of the studied 19 children was 87.5 ± 10.1. Height and weight increased significantly after 6 and 12 months ($P < 0.01$). The ghrelin level and body fat percentage demonstrated no significant change during the 12 months follow-up ($P > 0.05$). There was not any significant association between neither ghrelin-BMI nor ghrelin-body fat percentage ($P > 0.10$).

Conclusion: It seems that treatment with GnRHa is effective. More importantly patients with increased BMI may need appropriate dietary consultation to accomplish their weight control during the course of the treatment.

Keywords: Ghrelin, precocious puberty, obesity

J Mazand Univ Med Sci 2014; 24(112): 104-11 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و چهارم شماره ۱۱۲ اردیبهشت سال ۱۳۹۳ (۱۱۱-۱۰۴)

سطح سرمی هورمون گرلین در دختران مبتلا به بلوغ زودرس واقعی قبل و حین درمان با آگونیست‌های GnRH و رابطه آن با چاقی

دانیل زمانفر[۱]
محسن اعرابی[۲]
رحیم وکیلی[۳]
نصرت قائمی[۴]
محسن نعمتی[۵]
لیلا شکوهی[۶]

چکیده

سابقه و هدف: بلوغ زودرس واقعی در دختران باعث توقف رشد و کوتاهی قد در مقایسه با قد نهایی بزرگسالی می‌شود. درمان انتخابی آن، آگونیست‌های GnRH با عوارضی مانند افزایش اشتها و چاقی است. کاهش پیش‌رونده سطح گرلین (Ghrelin) سرمی در طی بلوغ رخ می‌دهد و احتمال دارد این درمان بتواند باعث افزایش مجدد آن شود. مطالعه حاضر با هدف تعیین رابطه گرلین با چاقی در دختران مبتلا به بلوغ زودرس واقعی تحت درمان با آگونیست‌های GnRH انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۲۰ دختر مبتلا به بلوغ زودرس وارد این مطالعه مشاهده‌ای آینده‌نگر شدند. همه بیماران طی ۴ هفته مقدار ۳/۷۵ میلی‌گرم آگونیست GnRH را به صورت عضلانی دریافت کردند. قد، وزن، شاخص توده بدن، دور کمر، مرحله بلوغی بر اساس معیار Tanner، درصد چربی بدن، سطح سرمی گرلین بیماران در زمان ورود به مطالعه و مراجعات بعدی (ماه‌های ۶ و ۱۲ پس از شروع درمان) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میانگین سنی ۱۹ کودک مورد بررسی ۱۰/۱ ± ۸۷/۵ ماه بود. قد و وزن بیماران مورد بررسی ۶ و ۱۲ ماه پس از درمان افزایش داشت (P = ۰/۰۱۰). سطح گرلین و درصد چربی بدن طی ۱۲ ماه پیگیری تحت تأثیر درمان با آگونیست GnRH تغییر قابل ملاحظه‌ای را نشان نداد (P > ۰/۰۵۰). ارتباطی بین گرلین و شاخص توده بدن و همچنین بین گرلین و درصد چربی بدن مشاهده نشد (P > ۰/۱۰۰).

استنتاج: درمان با آگونیست‌های GnRH درمان مؤثری بود و ضمن عدم تأثیر بر سطح گرلین، باعث افزایش میزان چاقی نیز نشد؛ با این وجود و با توجه به شاخص توده بدنی افزایش یافته بیماران، مشاوره تغذیه در طی دوره درمان توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: گرلین، بلوغ زودرس، آگونیست GnRH، چاقی

مقدمه

بلوغ طبیعی دختران (سنین ۱۳-۸ سالگی) فرایند پیچیده‌ای است که در برگیرنده فعال شدن و تکامل محور هیپوتالاموسی- هیپوفیزی- گنادی است و دارای توالی قابل پیش‌بینی می‌باشد، اگرچه سن شروع و سرعت پیشرفت آن می‌تواند متغیر باشد (۱). شروع بلوغ ممکن است با نژاد،

مولف مسئول: رحیم وکیلی –مشهد: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه کودکان E-mail: Vakilir1@mums.ac.ir
۱. استادیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۴. دانشیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۵. دانشیار، گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۶. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۳/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۵/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۱/۲۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

قومیت، شرایط محیطی، منطقه جغرافیایی و وضعیت تغذیه‌ای مرتبط باشد و به طور معمول از یک الگوی خانوادگی تبعیت می‌کند (۷-۲). عوامل مؤثر بر بلوغ، شبکه پیام‌رسانی هیپوتالاموسی را به طور مستقیم یا از طریق واسطه‌های محیطی (مثل لپتین، گرلین، انسولین و...) تحریک می‌کند و از این طریق شروع بلوغ را برانگیخته یا آن را تعدیل می‌کنند (۲). بهتر شدن شرایط محیطی و وضعیت تغذیه‌ای ممکن است موجب شروع بلوغ در سن پایین‌تر و وقوع اولین قاعدگی باشد (۹، ۸). مرز سنی برای تشخیص بلوغ زودرس در دختران سن ۸ سالگی است که می‌تواند باعث تکامل زودرس سن استخوانی و به دنبال آن جوش خوردن زودرس صفحات رشد اپی‌فیزی شود (۱۰). مشکلات روانی- اجتماعی و کوتاهی قد بزرگسالی نیز دارای اهمیت است (۱۱، ۱۰، ۱).

در حال حاضر آگونیست‌های GnRH (GnRHa) درمان انتخابی بلوغ زودرس واقعی محسوب می‌گردند (۱۱). از عوارض جانبی این داروها، افزایش اشتها و چاقی است و با توجه به مطالعات اخیر (۱۳، ۱۲، ۸)، توجه کمی نسبت به تغییرات وزن و ترکیب بدنی بعد از مهار محور هیپوفیزی- گنادی (ناشی از مصرف آگونیست‌های GnRH) شده است (۳). کودکان مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی به میزان زیادی دچار چاقی می‌شوند و شاخص توده بدنی (Body mass index یا BMI) افزایش یافته‌ای در زمان شروع درمان دارند که توجه به آن در پیش‌بینی خطر بعدی وقوع چاقی کمک می‌کند (۱۵، ۱۴). توصیه بر این است که وضعیت چاقی در کودکان مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی مورد توجه قرار گیرد تا از وقوع چاقی در نوجوانی و خطرات بعدی آن جلوگیری شود (۱۶، ۱۵).

گرلین (Ghrelin) یک پپتید مشتق از روده (دستگاه گوارش) است که در تحریک اشتها و کاهش مصرف چربی بدن دخیل می‌باشد (۱۹-۱۷، ۱۲-۶، ۳، ۲). سطوح گرلین قبل از مصرف غذا افزایش و پس از مصرف غذا کاهش می‌یابد (۱۲). گرلین در هسته‌های هلالی هیپوتالاموس نیز تولید می‌شود که در آن‌جا باعث تحریک ترشح هورمون رشد از غده هیپوفیز قدامی می‌گردد (۲). در مقابل غلظت گنادوتروپین‌ها، استرادیول و هورمون رشد در زمان بلوغ افزایش می‌یابد (۲۰، ۱۸، ۱۳-۱۱). گرلین قبل از بلوغ به صورت پیش‌رونده کاهش می‌یابد و اثراتی بر روی گنادوتروپین‌ها دارد که احتمال می‌رود برای وقوع بلوغ الزامی باشد، اما علت آن تاکنون ناشناخته است (۲۱). در حال حاضر اطلاعاتی درباره سطوح سرمی گرلین در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی وجود ندارد و مطالعات اخیر نتوانسته‌اند نقشی را برای گرلین در وقوع چاقی دختران درمان شده توسط آگونیست‌های GnRH نشان دهند. این مطالعه ارتباط سطح سرمی گرلین را در دختران مبتلا به بلوغ زودرس واقعی درمان شده توسط آگونیست‌های GnRH با چاقی مورد بررسی قرار داد.

مواد و روش‌ها

مشارکت کنندگان (Participants)

مطالعه مشاهده‌ای و آینده‌نگر حاضر بر روی ۲۰ بیمار که به دلیل ابتلا به بلوغ زودرس مرکزی (واقعی) در کلینیک فوق تخصصی غدد کودکان بیمارستان دانشگاهی امام رضا (ع) مشهد بین تیر ماه ۱۳۸۹ و بهمن ماه ۱۳۹۰ توسط آگونیست‌های GnRH تحت درمان قرار گرفتند، انجام شد. همه بیمارانی که در این مدت تشخیص داده شده بودند، در ابتدای درمان به صورت سرشماری وارد مطالعه شدند. تمام مطالعات انجام شده تا قبل از زمان انجام این مطالعه، با تعداد محدود بیماران و کمتر از ۲۰ نفر انجام شده بود. با توجه به کم بودن تعداد بیماران مبتلا به این بیماری، بنابراین حجم نمونه ۲۰ نفر در نظر گرفته شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی خراسان رضوی مورد تأیید قرار گرفت و والدین همه بیماران فرم رضایت‌نامه آگاهانه را امضا کردند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: دختران با سن کمتر از ۸ سال، تشخیص بلوغ زودرس توسط فوق تخصص غدد کودکان [تشخیص بلوغ زودرس بر اساس یافته‌های بالینی، سن استخوانی تعیین شده به وسیله گرافی مچ دست چپ و سونوگرافی رحم و تخمدان‌ها صورت گرفت و بیماران با سن کمتر از ۸ سال دارای علایم صفات ثانویه جنسی (ورود

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

به مرحله دوم Tanner)، به عنوان بلوغ زودرس در نظر گرفته شدند]، درمان با آگونیست GnRH در موارد بلوغ زودرس پیش‌رونده، مرحله Tanner پیشرفته در اولین ویزیت، سن استخوانی پیشرفته (قد کوتاه در زمان شروع بلوغ) و شروع بلوغ در سن کمتر از ۶ سال).

معیارهای خروج بیماران عبارت بودند از: سابقه مصرف طولانی مدت داروهایی با اثر سمی بر روی کبد (مانند گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای ضد تشنج)، داشتن سابقه چاقی خانوادگی، ابتلا به بیماری سیستمیک پیش‌رونده سیستم اعصاب مرکزی و غدد جنسی، ابتلا به بیماری تیروئید، هر گونه حساسیت نسبت به آگونیست‌های GnRH، ابتلا به بیماری مزمن کبدی یا کلیوی، عدم رضایت والدین جهت شرکت در مطالعه و وجود هر گونه شرایطی که در ترکیب بدنی تغییر ایجاد می‌کرد [مثل کاهش هورمون رشد، هیپرپلازی (Hyperplasia) مادرزادی غدد فوق کلیوی یا کم‌کاری اولیه تیروئید].

درمان مورد استفاده در مطالعه حاضر برای همه بیماران شامل آمپول دیفرلین آهسته رهش (Diphereline, 3.75 mg-prolonged release) به عنوان آگونیست GnRH بود که به میزان ۱ میلی‌لیتر هر ۴ هفته یک بار به صورت عضلانی تزریق می‌شد (۳/۷۵ میلی‌گرم، شرکت IPSEN فرانسه). برای اطمینان از دوز تجویز شده، اندازه‌گیری سطح LH (Luteinizing hormone) و ارزیابی وضعیت بلوغ با سیستم مرحله‌بندی Tanner در هر یک از ویزیت‌های پیگیری بیماران انجام گردید و سطح LH و عدم پیشرفت یا پس‌رفت مرحله Tanner به عنوان کفایت درمان در نظر گرفته شد. هیچ یک از بیماران در دوره درمان از هورمون رشد یا رژیم غذایی خاصی برای کاهش وزن استفاده نمی‌کردند.

اندازه‌گیری‌ها

همه اندازه‌گیری‌ها در ابتدای مطالعه (قبل از آغاز درمان) و سپس ۶ و ۱۲ ماه پس از آغاز درمان انجام شد. اندازه‌گیری‌ها عبارت از تعیین قد صبحگاهی توسط قدسنج، وزن (با ترازوی استاندارد دیجیتال)، دور شکم (در محدود بالاتر از بال ایلیاک به موازات ناف)، شاخص توده بدنی، سن استخوانی، ترکیب بدنی با استفاده از دستگاه تحلیلگر امپدانس بیوالکتریکی (Bioelectrical impedance analysis یا BIA) و آزمایش‌های پایه شامل [گرلین، استرادیول، LH، FSH (Follicle-stimulating hormone)، تری‌گلیسرید، کلسترول و TSH (Thyroid-stimulating hormone)] بودند.

تعیین مرحله بلوغ با استفاده از معیار مرحله‌بندی Tanner (از ۱ تا ۵) توسط فوق تخصص غدد کودکان با استفاده از پرسش‌نامه و نمودارهای مراحل پنج‌گانه Tannerو Davies انجام شد (۲). برای انجام آزمایش‌های پایه حدود ۲ میلی‌لیتر از خون ورید براکیال صبح در آزمایشگاه بیمارستان گرفته شد و بعد درمان بیماران آغاز گردید.

سطح گرلین با استفاده از تکنیک رادیوایمونواسی (Linco Research Inc, St. charles, MO) تعیین شد. این روش گرلین اکتانولیته شده (Octanoylated) را با حساسیت ۱۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر تعیین می‌کند. سطح پلاسمایی گنادوتروپین‌ها (LH و FSH) و استرادیول نیز به وسیله روش رادیوایمونواسی با استفاده از Bioserve diagnostics، Rostock آلمان (برای LH و FSH) و Research diagnostics Inc Flanders, N آمریکا برای استرادیول تعیین شدند. میزان حساسیت برای LH و FSH مقدار ۰/۳ واحد بین‌الملل بر لیتر و برای استرادیول ۱۵ پیکومول بر لیتر بود. اولین ویزیت بیماران و پیگیری ۶ و ۱۲ ماه بعد توسط فوق تخصص غدد کودکان انجام شد. در زمان این ویزیت‌ها، سطوح گرلین، LH و استرادیول نیز اندازه‌گیری گردید. همچنین اندازه‌گیری قد، وزن، دور کمر و درصد چربی بدن انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov صورت گرفت. برای شاخص

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

توده بدنی، Z-Score با استفاده از استاندارد سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization یا WHO) تعیین شد. جهت مقایسه متغیرهای کمی در طول درمان آزمون‌های Paired t، ANOVA با اندازه‌های تکراری و Friedman مورد استفاده قرار گرفت. مقایسه متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون χ^2 و آزمون دقیق Fisher انجام و سطح معنی‌داری نیز ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. برای اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی ضریب تغییرات محاسبه گردید.

یافته‌ها

۱۹ بیمار طول درمان و دو ویزیت پیگیری را به طور کامل انجام دادند. حداقل و حداکثر سن بیماران ۶۰ و ۹۹ ماه بود (میانه و انحراف معیار ۸۷/۵ و ۱۰/۱). در سونوگرافی به عمل آمده از بیماران، ۲ نفر (۱۰/۶ درصد) دارای رحم بالغ، ۱۰ نفر (۵۳ درصد) دارای فولیکول در هر دو تخمدان، یک نفر (۵/۳ درصد) فولیکول فقط در تخمدان راست، ۵ نفر (۲۶/۵ درصد) بدون فولیکول و ۱ نفر (۵/۳ درصد) کیست فولیکولار گزارش شد. سایر متغیرهای اندازه‌گیری شده در دختران در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در مقایسه با مقادیر پایه، تغییرات قد، وزن و BMI پس از ۶ و ۱۲ ماه و دور کمر پس از ۱۲ ماه از نظر آماری معنی‌دار بود.

همه بیماران در ابتدای مطالعه از ۳ انحراف معیار Z-score بالاتر بودند. با وجود کاهش شاخص توده بدنی بیماران در ویزیت‌های ۶ و ۱۲ ماهه، ولی همچنان همه بیماران در گروه بالای ۳ انحراف معیار مقیاس Z-Score شاخص توده بدنی باقی ماندند.

همان طور که در جدول شماره ۲ قابل مشاهده است، همه بیماران در طی دو ویزیت اولیه دارای مرحله Tanner بین ۲ و ۳ بودند. مراحل Tanner دو بیمار (۱۰/۵ درصد) در ویزیت دوم نسبت به ویزیت اول پس‌رفت داشت. در هفت بیمار (۳۶/۸ درصد) نیز پس‌رفت در مرحله Tanner سومین ویزیت نسبت به ویزیت دوم رخ داد. به هر حال تفاوت در پس‌رفت کردن از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = ۰/۱۵۷$).

جدول شماره ۱: مشخصات بیماران و اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی

	قبل از درمان			۶ ماه بعد از درمان				۱۲ ماه بعد از درمان			
	میانه	میانگین	انحراف معیار	میانه	میانگین	انحراف معیار	P*	میانه	میانگین	انحراف معیار	P**
سن استخوانی (سال)	۹/۰	۸/۸	۱/۱	–	–	–	–	–	–	–	–
سن تقویمی (ماه)	۹۱/۰	۸۷/۶	۱۰/۱	۹۷/۰	۹۳/۶	۱۰/۱	< ۰/۰۰۱	۱۰۳	۹۹/۶	۱۰/۱	< ۰/۰۰۱
BA/CA	۱/۲	۱/۲	۰/۲	–	–	–	–	–	–	–	–
قد (سانتی‌متر)	۱۲۷/۰	۱۲۵/۶	۶/۵	۱۲۹/۰	۱۲۹/۶	۶/۶	< ۰/۰۰۱	۱۳۳	۱۳۳/۴	۶/۶	< ۰/۰۰۱
وزن (کیلوگرم)	۲۵/۷	۲۶/۶	۵/۹	۲۶/۴	۲۸/۰	۵/۶	۰/۰۰۲	۲۹	۲۹/۶	۵/۸	< ۰/۰۰۱
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مجذور متر)	۴۱/۰	۴۱/۰	۵/۷	۳۸/۴	۳۸/۶	۴/۸	< ۰/۰۰۱	۳۶	۳۷/۱	۵/۰	< ۰/۰۰۱
دور کمر (سانتی‌متر)	۶۴/۰	۶۴/۲	۵/۹	۶۴/۰	۶۴/۵	۵/۹	۰/۴۵۰	۶۴	۶۵/۵	۶/۵	۰/۰۴۵
درصد چربی بدن	۱۸/۸	۱۶/۶	۷/۵	۱۶/۸	۱۷/۷	۶/۶	۰/۲۶۱	۱۶	۱۷/۹	۸/۵	۰/۲۷۸
کلسترول خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	–	–	–	۱۴۷/۰	۱۴۸/۹	۱۲/۹	–	۱۵۰	۱۵۰/۱	۱۶/۸	۰/۷۸۰
تری‌گلیسرید خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۷۵/۵	۷۹/۳	۲۰/۸	–	–	–	–	۷۰	۷۳/۸	۲۱/۷	۰/۲۲۸
LH (واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر)	۰/۹	۱/۱	۰/۸	۱/۱	۱/۱	۰/۴	۰/۹۸۲	۱	۱/۰	۰/۲۳	۰/۷۹۰
FSH (واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر)	۱/۷	۲/۳	۱/۵	–	–	–	–	–	–	–	–
استرادیول (پیکومول بر لیتر)	۲۳/۰	۲۵/۳	۱۴/۱	۲۴/۰	۲۵/۳	۱۰/۸	۰/۱۰۰	۱۹	۲۰/۵	۸/۱۰	۰/۱۹۵

*مقایسه ابتدا و ۶ ماه بعد از درمان (آزمون Paired t)

**مقایسه ابتدا و ۱۲ ماه بعد از درمان (آزمون Paired t)

BA/CA: Bone age/Chronological age; LH: Luteinizing hormone; FSH: Follicle-stimulating hormone

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

جدول شماره ۲: مراحل Tanner در ۱۹ بیمار طی سه ویزیت

مرحله Tanner	قبل از درمان- تعداد (درصد)	ویزیت اول بعد از درمان- تعداد (درصد)	ویزیت دوم بعد از درمان- تعداد (درصد)
I	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۱ (۵/۳)
I-II	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۴ (۲۱/۱)
II	۸ (۴۲/۱)	۱۰ (۵۲/۶)	۶ (۳۱/۶)
II-III	۸ (۴۲/۱)	۶ (۳۱/۶)	۶ (۳۱/۶)
III	۳ (۱۵/۸)	۳ (۱۵/۸)	۲ (۱۰/۵)

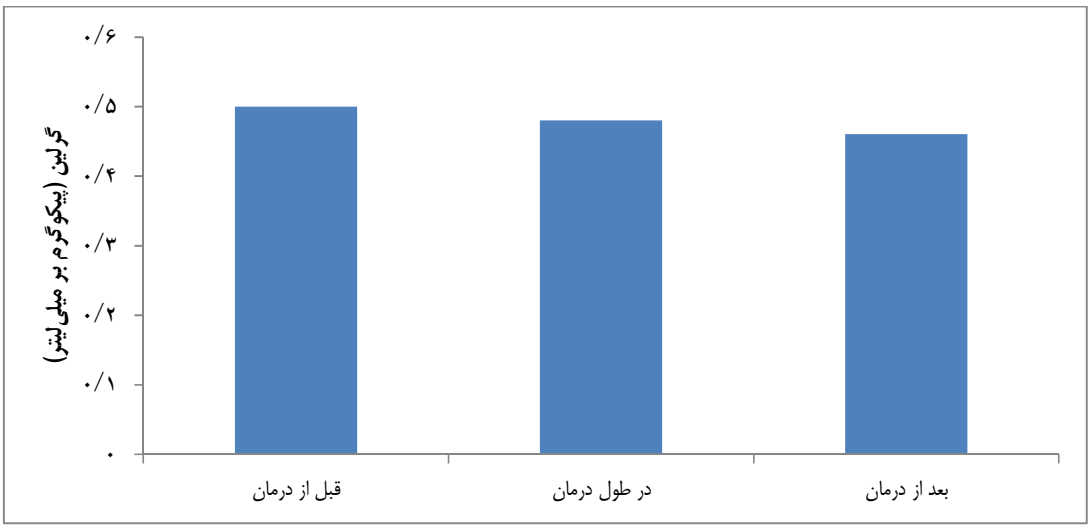
میانگین غلظت گرلین قبل از درمان ۰/۵۰۴ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و ۶ و ۱۲ ماه پس از آغاز درمان به ترتیب ۰/۴۹۵ و ۰/۴۸۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود که این تغییرات از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P > ۰/۰۵۰$) (نمودار شماره ۱). ضریب تغییرات در گرلین در سه نوبت اندازه‌گیری‌های به عمل آمده قبل، ۶ و ۱۲ ماه بعد از درمان به ترتیب ۲۴/۶، ۱۷/۴ و ۱۰/۹ درصد بود.

تجزیه و تحلیل داده‌ها برای اندازه‌گیری‌هایی که سه بار تکرار شده‌اند با استفاده از آزمون ANOVA اندازه‌های تکراری و همچنین آزمون غیر پارامتریک Friedman انجام شد که نتایج آن در جدول شماره ۳ ارایه شده است. همان گونه که نتایج نشان می‌دهد، تنها تغییرات وزن، قد و دور کمر در طول مطالعه از نظر آماری معنی‌دار بود و در بقیه متغیرها هیچ گونه تغییری که از لحاظ آماری معنی‌دار باشد، مشاهده نشد.

بحث

طی ۱۲ ماه پیگیری بیماران مبتلا به بلوغ زودرس درمان شده توسط آگونیست GnRH، سطح گرلین و درصد چربی بدن (Percentage body fat یا PBF) تغییرات قابل ملاحظه‌ای را پس از ۱۲ ماه درمان نشان نداد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که BMI همه بیماران در ابتدای مطالعه بالاتر از ۳ انحراف معیار Z-score بود و اگرچه در طول درمان کاهش معنی‌داری یافت، ولی همچنان در همه بیماران بالاتر از ۳ انحراف معیار Z-score باقی ماند.

در مطالعه حاضر ارتباط قابل توجهی بین تغییرات BMI و سطوح پلاسمایی گرلین یا بین درصد چربی بدن و گرلین به دست نیامد. علاوه بر این، بیماران با ازدیاد وزن تا پایان مطالعه در همان وضعیت ابتدایی باقی ماندند. Palmert و همکاران نیز نتایج مشابهی را از نظر تغییرات BMI و وزن به دست آوردند (۲۲). مطالعه دیگری که ترکیب بدن کودکان مبتلا به بلوغ



نمودار شماره ۱: غلظت پلاسمایی گرلین قبل از درمان، ٦ و ۱۲ ماه بعد از شروع درمان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

جدول شماره ۳: نتایج آنالیز روند تغییرات در سه بار اندازه‌گیری (ابتدا، ٦ و ۱۲ ماه بعد از شروع مطالعه)

	میانگین			آزمون ANOVA اندازه‌های تکراری			P (آزمون Friedman)
	نوبت اول	نوبت دوم	نوبت سوم	F	DF	P	
گرلین (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۰/۵۰	۰/۴۹	۰/۴۸	۰/۵۶۵	(۱/۵–۲۷/۲)	۰/۵۷۳	۰/۴۲۹
LH (واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر)	۱/۰۷	۱/۰۸	۱/۰۳	۰/۰۵۳	(۱/۲–۲۲/۱)	۰/۸۶۷	۰/۳۹۹
استرادیول (پیکومول بر لیتر)	۲۵/۳۲	۲۵/۳۲	۲۰/۴۷	۱/۳۶۶	(۲/۰–۳۶/۰)	۰/۲۶۸	۰/۰۲۲
دور کمر (سانتی‌متر)	۶۴/۱۸	۶۴/۴۷	۶۵/۵۰	۳/۴۷۹	(۲/۰–۳۶/۰)	۰/۰۴۲	< ۰/۰۰۱
قد (متر)	۱۲۵/۶۰	۱۲۹/۵۵	۱۳۷/۳۷	۱۳۶/۴۰۰	(۱/۳–۲۳/۵)	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱
وزن (کیلوگرم)	۲۶/۶۴	۲۸/۰۹	۲۹/۶۲	۳۲/۲۰۰	(۱/۳–۲۳/۱)	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مجذور متر)	۴۱/۰۰	۲۸/۶۰	۳۷/۱۰	۴۰/۳۰۰	(۱/۹–۳۴/۸)	< ۰/۰۰۱	۰/۶۹۲
چربی بدن (درصد)	۱۶/۶۳	۱۷/۶۶	۱۷/۸۹	۰/۹۶۶	(۲/۰–۳۶/۰)	۰/۳۹۲	۰/۷۵۶

DF: Degrees of freedom; LH: Luteinizing hormone

زودرس مرکزی را قبل، حین و پس از درمان به وسیله اگونیست‌های GnRH اندازه‌گیری کرده بود، افزایش در درصد چربی بدن و BMI حین درمان و کاهش آن‌ها را طی یک سال پس از قطع درمان گزارش کرد (۲۳).

پیش‌تر ارتباط نزدیکی بین گرلین و BMI نشان داده شده بود (۲۴)، به هر حال این موضوع غیر محتمل است که وقوع تغییرات مختصر در BMI –که نمی‌تواند از نظر آماری قابل توجه باشد– بتواند وقوع تغییرات در سطوح گرلین را حین درمان با آنالوگ‌های GnRH توجیه کند.

در بررسی Feuillan و همکاران یافته‌هایی گزارش شد که با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت داشت (۲۵). در آغاز درمان با آگونیست‌های GnRH، بیماران مبتلا به بلوغ زودرس بدون علت و آن‌هایی که بلوغ زودرس ناشی از هامارتوم هیپوتالاموس داشتند، میانگین نمره BMI افزایش یافته را برای سن تقویمی نشان دادند. به دنبال آن، نمره BMI حین درمان با آنالوگ GnRH یا پس از قطع آن تغییر قابل توجهی را نشان نداد و تعداد متعددی از بیماران آن‌ها چاق باقی ماندند. Oostdijk و همکاران نیز BMI افزایش یافته اما ثابت برای سن تقویمی را در آغاز و پایان درمان با آگونیست GnRH و پس از قطع آن گزارش کردند (۲۶). مشابه آن‌چه در مطالعه حاضر دیده شد، آن‌ها BMI بالایی را نسبت به سن در پایان درمان با آگونیست GnRH و پس از قطع آن در ۳۱ بیمار مبتلا به فرم مختلط بلوغ زودرس بدون علت و نوروژنیک گزارش کردند.

اطلاعات در دسترس نشان می‌دهد که میانگین نمره BMI برای سن تقویمی جمعیتی از کودکان مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی حین مصرف آنالوگ GnRH تغییر قابل ملاحظه‌ای پیدا نمی‌کند. با این وجود، بعضی از افراد ممکن است افزایش یا کاهشی را طی سیر درمان تجربه کنند (۴). سطوح پلاسمایی گرلین در ویزیت‌های پیگیری تفاوت قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با مقادیر اولیه نداشت. بر خلاف سطح ثابت گرلین در نتایج مطالعه حاضر، Maffeis و همکاران کاهش قابل توجهی را در سطح گرلین ($P < ۰/۰۵$) حین درمان (۳۲۲ ± ۱۸۴۹ در مقابل ۶۳۷ ± ۱۲۰۷ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و افزایش مجدد، اما نه قابل توجهی ($P = ۰/۰۹$) را ۶ ماه پس از قطع درمان (۶۲۹ ± ۱۵۶۷ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) گزارش کردند (۱۷). Zhu و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۸۴ دختر نشان دادند که دختران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی با علت ناشناخته، سطوح پلاسمایی گرلین پایین‌تری دارند که با پیشرفت بلوغ نیز کاهش داشت (۲۷).

مطالعه Tschop و همکاران نشان داد که سطوح در گردش گرلین حین درمان به وسیله آنالوگ GnRH به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت و پس از قطع درمان نیز افزایش قابل ملاحظه‌ای پیدا نکرد و نتوانست به سطوح قبل از درمان برگردد (۱۳)؛ بنابراین تفاوت‌های سطوح گرلین بین دوره قبل از آغاز درمان و در طی دوره مهار بلوغ دارای جهت‌های مخالف آن چیزی است که طی دوره بلوغ فیزیولوژیک

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

گزارش شده است که در آن گرلین به طور پیش‌رونده‌ای طی پیشرفت فرایند بلوغ کاهش می‌یابد (۲۰، ۱۳، ۱۲).

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به کوچک بودن نسبی اندازه حجم نمونه و فقدان پیگیری طولانی مدت بیماران اشاره کرد که امکان پیگیری و اندازه‌گیری سطح گرلین ۶ ماه پس از قطع درمان توسط آگونیست GnRH وجود نداشت.

با توجه به این‌که دختران مبتلا به بلوغ زودرس واقعی در بیشتر موارد نسبت به همسالان غیر مبتلا دارای BMI بالاتری هستند، درمان ۱۲ ماهه با آگونیست‌های GnRH بدون تأثیر بر روی سطح گرلین با کاهش BMI همراه می‌باشد، اگرچه این بیماران همچنان چاق باقی ماندند. به نظر می‌رسد در بیماران دارای BMI افزایش یافته، مشاوره تغذیه‌ای مناسب جهت کنترل وزن در طول دوره درمان ضروری می‌باشد.

References

1. Phillip M, Lazar L. Precocious puberty: growth and genetics. Horm Res 2005; 64(Suppl 2): 56-61.
2. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Williams RH, Wilson JD, Editors. Williams's textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1998. p. 1509-625.
3. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. Endocr Rev 2003; 24(5): 668-93.
4. Kaprio J, Rimpela A, Winter T, Viken RJ, Rimpela M, Rose RJ. Common genetic influences on BMI and age at menarche. Hum Biol 1995; 67(5): 739-53.
5. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. Hum Reprod Update 2004; 10(2): 135-47.
6. Coste J, Ecosse E, Lesage C, Chaussain JL, Carel JC. Evaluation of adolescent statural growth in health and disease: reliability of assessment from height measurement series and development of an automated algorithm. Horm Res 2002; 58: 105-14.
7. Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(12): 4677-94.
8. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics 1999; 104(4 Pt 1): 936-41.
9. Klein KO. Precocious puberty: Who has it? Who should be treated? The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999; 84(2): 411-4.
10. He Q, Karlberg J. Bmi in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. Pediatr Res 2001; 49(2): 244-51.
11. Harris DA, van Vliet G, Egli CA, Grumbach MM, Kaplan SL, Styne DM, et al. Somatomedin-C in normal puberty and in true precocious puberty before and after treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61(1): 152-9.
12. Pescovitz OH, Rosenfeld RG, Hintz RL, Barnes K, Hench K, Comite F, et al. Somatomedin-C in accelerated growth of children with precocious puberty. J Pediatr 1985; 107(1): 20-5.
13. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. Diabetes 2001; 50(4): 707-9.
14. Wang XM, Jiang YJ, Liang L, Du LZ. Changes of ghrelin following oral glucose tolerance test in obese children with insulin resistance. World J Gastroenterol 2008; 14(12): 1919-24.
15. Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Bowers CY. Somatotropic and gonadotropic axes linkages in infancy, childhood, and the puberty-adult transition. Endocr Rev 2006; 27(2): 101-40.
16. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23(3): 260-71.
17. Maffeis C, Franceschi R, Moghetti P, Camilot M, Lauriola S, Tato L. Circulating ghrelin levels in girls with central precocious puberty are reduced during treatment with LHRH analog. Eur J Endocrinol 2007; 156(1): 99-103.
18. Ng SM, Kumar Y, Cody D, Smith CS, Didi M. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. Arch Dis Child 2003; 88(5): 414-8.
19. Laron Z, Kauli R, Zeev ZB, Comaru-Schally AM, Schally AV. D-TRP5-analogue of luteinising hormone releasing hormone in combination with cyproterone acetate to treat precocious puberty. Lancet 1981; 2(8253): 955-6.
20. Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. Leptin levels in children with central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(7): 2260-5.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

21. Skelton J, Rudolph C. Overweight and obesity. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Editors. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Science Health Science Division; 2007. p. 234-6.
22. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF, Crigler JF, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(12): 4480-8.
23. van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(2): 506-12.
24. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13(Suppl 1): 723-37.
25. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(1): 44-9.
26. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. Arch Dis Child 1996; 75(4): 292-7.
27. Zhu H, Chen LQ, Jiang YJ, Liang L. [Relationship of plasma ghrelin and adenohypophyseal hormone levels in female precocious puberty]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2008; 37(5): 506-10.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]