



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

«Μελέτη του Δείκτη Υγείας των Οστών (Bone Health Index, BHI) και του Μετακαρπικού Δείκτη (Metacarpal Index, MCI) κατά την διάρκεια θεραπείας με αναστολείς αρωματάσης σε αγόρια και κορίτσια.»

Αλεξάνδρα Πιπερίδου
Λάρισα, 2024

Επιβλέπων Καθηγητής:

Δημήτρης Θ. Παπαδημητρίου

Επισκέπτης Καθηγητής Νεογνικής- Παιδικής -Εφηβικής Ενδοκρινολογίας,

Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Μέλη τριμελούς επιτροπής:

Ιωάννα Ν. Γριβέα

Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας

Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Χρύσης Διονύσιος

Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας

Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο Πατρών

**"Bone Health Index (BHI) and Metacarpal Index (MCI)
in boys and girls on treatment with aromatase inhibitors"**

Περιεχόμενα

Περίληψη.....σελ. 3	
Abstract.....σελ. 4	
1.Γενικό μέρος.....σελ. 5	
1.1 Η παραγωγή των ανδρογόνων και των οιστρογόνων.....σελ. 5	
1.2 Το ένζυμο της αρωματάσης.....σελ. 6	
1.3 Οι αναστολείς αρωματάσης.....σελ. 7	
1.4 Η επίδραση των οιστρογόνων στην επίφυση των οστών.....σελ. 8	
1.5 Η χρήση των αναστολέων αρωματάσης σε παιδιά.....σελ. 8	
1.6 Τρόποι εκτίμησης οστικής μάζας και οστικής υγείας στα παιδιά.....σελ.14	
2.Ειδικό μέρος.....σελ.19	
2.1 Εισαγωγή.....σελ.19	
2.2 Σκοπός.....σελ.20	
2.3 Μέθοδος.....σελ.20	
2.4 Αποτελέσματα.....σελ.21	
2.5 Συζήτηση.....σελ. 28	
Βιβλιογραφία.....σελ.33	

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αναστολές αρωματάσης αναστέλλουν την μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα: της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη και της Δ4 ανδροστενεδιόνης σε οιστρόνη. Η δράση αυτή, και κυρίως αυτή που λαμβάνει χώρα στα οστά, έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της σύγκλεισης του επιφυσιικού χόνδρου με αποτέλεσμα την παράταση του διαθέσιμου χρόνου για την καθ' ύψος αύξηση. Συνεπώς έχει διεθνώς προταθεί η χρήση τους και αποτελούν ήδη μια εγκαθιδρυμένη, εκτός ένδειξης, θεραπεία σε αγόρια αλλά προσφάτως και σε κορίτσια με υποκείμενα νοσήματα και καταστάσεις που προδιαθέτουν σε κακή πρόγνωση προβλεπόμενου αναστήματος ενηλίκου, με σκοπό την αύξηση του τελικού τους ύψους. Η εκτίμηση της οστικής ωρίμανσης στα παιδιά γίνεται κυρίως μέσω της διπλής φωτονιακής απορροφησιομέτρησης-DEXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) με χρήση των ακτινών X. Κατά την προσπάθεια ανεύρεσης καταλληλότερων μεθόδων για τον παιδιατρικό πληθυσμό, η μέθοδος εκτίμησης ψηφιακών ακτινογραφιών με λογισμικό τεχνητής νοημοσύνης εισήγαγε νέους δείκτες παρακολούθησης της οστικής υγείας. Ο δείκτης υγείας των οστών (Bone Health Index, BHI) περιγράφει την οστική μάζα ως συνάρτηση του πάχους του φλοιού των τριών μετακαρπίων και του πλάτους και μήκους των μετακαρπίων, με βάση την ψηφιακή από αρχείο dicom ακτινογραφία άκρας χειρός για οστική ηλικία, ενώ ο δείκτης μετακαρπίου (Metacarpal Index, MCI) είναι το συνδυασμένο πάχος του φλοιού κανονικοποιημένο σε σχέση με τη διάμετρο του εξωτερικού οστού της θέσης μέτρησης, τον μεσαίο άξονα του δεύτερου μετακαρπίου ή τα τρία μεσομετακάρπια και των δύο χεριών. Στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε καταγραφή και μελέτη του BHI και MCI κατά την διάρκεια θεραπείας με αναστολές αρωματάσης σε αγόρια και κορίτσια ώστε να διαπιστωθεί αν και πως επηρεάζεται η οστική τους υγεία. Χρησιμοποιήθηκαν ανώνυμα εργαστηριακά και σωματομετρικά δεδομένα που είχαν καταχωρηθεί στο freeware λογισμικό Growth Analyser 3.5 (2001-2006). Η οστική ωρίμανση ελέγχθηκε με το λογισμικό τεχνητής νοημοσύνης (AI) BoneXpert – Version 3.2.2 (Visiana, Denmark). Προέκυψε λοιπόν πως οι αναστολές αρωματάσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν με σκοπό την αύξηση του τελικού ύψους σε αγόρια και κορίτσια, χωρίς να επηρεάζουν με οποιοδήποτε τρόπο την οστική τους υγεία.

Λέξεις κλειδιά: αναστολές αρωματάσης, προβλεπόμενο ανάστημα ενηλίκου (PAH), δείκτης υγείας των οστών (BHI), δείκτης μετακαρπίου (MCI), οστική υγεία

ABSTRACT

Aromatase inhibitors inhibit the transformation of androgens to estrogens: testosterone to estradiol and delta-4 androstenedione to estrone. This process, and its part which takes place in bones, causes the retardation of closure of the epiphysial plate and expands the period of height growth in children. Therefore, these drugs have been internationally proposed and repurposed, as an off-label treatment, in boys, and according to recent literature, in girls with underlying conditions which predispose to low predicted adult height, in order to delay bone maturation and epiphysial closure as well. The assessment of bone health in children includes mainly Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA), using X-rays. During trying to find more suitable methods for children, assessment of digital X-rays by artificial intelligence software has induced new follow-up indexes of bone health. Bone Health Index (BHI) describes bone mass as a function of cortical thickness, width and length of the three middle metacarpals, using digital X-rays (left hand X-rays, which are used for bone age evaluation) from DICOM files and Metacarpal Index (MCI) expresses the cortical thickness standardized for the outer bone diameter at the measuring site (second metacarpal or three metacarpal bones of both hands). This study examines the evaluation of BHI and MCI in boys and girls on treatment with aromatase inhibitors in order to investigate if their use has any effect on their bone health. Anonymous laboratory and somatometric data were used, which have been registered in the Growth Analyser 3.5 (2001-2006). Bone health was assessed by artificial intelligence software BoneXpert – Version 3.2.2 (Visiana, Denmark). We concluded that aromatase inhibitors used in boys and girls in order to increase their predicted adult height, have no apparent effect on their bone health.

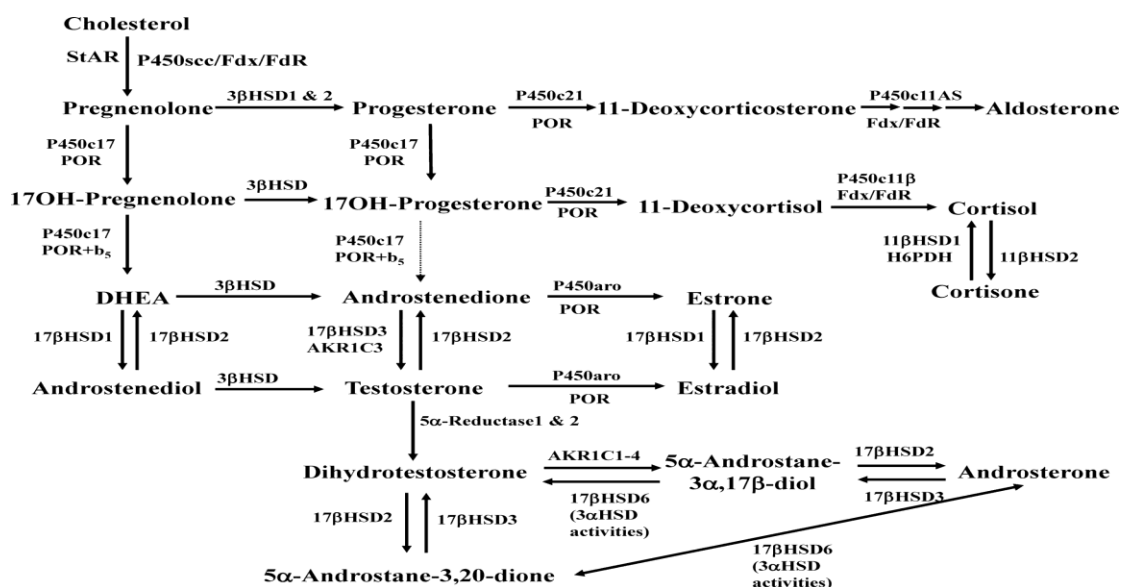
Keywords: aromatase inhibitors, predicted adult height (PAH), bone health index (BHI), metacarpal index (MCI), bone health

1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

Η παραγωγή των ανδρογόνων και των οιστρογόνων στον ανθρώπινο οργανισμό γίνεται μέσω της διαδικασίας της στεροειδογένεσης. Από την διαδικασία αυτή, εκτός από την παραγωγή των ορμονών του φύλου, παράγεται και η κορτιζόλη και η αλδοστερόνη. Η πρόδρομη ουσία των μετατροπών αυτών είναι η χοληστερόλη που με τη σειρά της προέρχεται από το οξικό οξύ και η παραγωγή των ορμονών αυτών λαμβάνει χώρα στις ωοθήκες, στους άρχεις, στα επινεφρίδια και στον πλακούντα των εγκύων.

Αρχικά από την c27-χοληστερόλη παράγεται η c21-πρεγνενολόνη με τη βοήθεια του ενζύμου P450_{scc}. Έπειτα η πρεγνενολόνη μετατρέπεται είτε σε 17-ύδροξυ-πρεγνενολόνη μέσω του ενζύμου P450_{c17}, είτε σε προγεστερόνη μέσω του ενζύμου 3βHSD. Ακολούθως λαμβάνουν χώρα τρεις αντιδράσεις που καταλύονται από το ένζυμο P450_{c17}, η μετατροπή της 17-υδροξυ-πρεγνενολόνης σε δευδροεπιανδροστερόνη (DHEA), η μετατροπή της προγεστερόνης σε 17-υδροξυ-προγεστερόνης και τέλος η μετατροπή της 17-υδροξυ-προγεστερόνης σε Δ4-ανδροστενεδιόνη, την πρόδρομο ουσία της τεστοστερόνης. Η DHEA μετασχηματίζεται είτε σε Δ4-ανδροστενεδιόνη, με τη δράση του ενζύμου 3βHSD, είτε σε ανδροστενεδιόλη, με μία αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο 17βHSD. Στη συνέχεια έχουμε την παραγωγή τεστοστερόνης από την Δ4-ανδροστενεδιόνη, μέσω του ενζύμου 17βHSD αλλά και από την ανδροστενεδιόλη μέσω του ενζύμου 3βHSD. Από την τεστοστερόνη, μέσω του ενζύμου της 5-α-αναγωγής παράγεται η διυδροτεστοστερόνη. Τέλος ακολουθεί η παραγωγή των οιστρογόνων, μέσω της δράσης του ενζύμου της αρωματάσης, από την τεστοστερόνη παράγεται οιστραδιόλη και από την Δ4-ανδροστενεδιόνη παράγεται οιστρόνη. Αξίζει να σημειωθεί πως είναι δυνατή η μετατροπή της οιστρόνης σε οιστραδιόλη μέσω του ενζύμου 17βHSD και αυτή είναι μία αντιστρεπτή αντίδραση (1). Τόσο η ανδροστενεδιόλη όσο και η 5-α-ανδροστανε-3-α,17-β-διόλη (που παράγεται από την διυδροτεστοστερόνη), ενώ δεν μπορούν να μετατραπούν μέσω της αρωματάσης απευθείας σε οιστρογόνα, έχουν οιστρογονική δράση παρόμοια με την DHEA, μέσω της σύνδεσης τους με οιστρογονικούς υποδοχείς, με ποσοστό 6-17% της χημικής συγγένειας της οιστραδιόλης με τους υποδοχείς αυτούς.



Εικόνα 1: Το μονοπάτι της στεροειδογένεσης

(Ανατύπωση από: Miller WL, Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. Endocrine Reviews. 2011;32(1):81–151.)

1.2 TO ENZYMO ΤΗΣ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ

Η αρωματάση είναι ένα ένζυμο του κυτοχρώματος P450, το οποίο προάγει την μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα και συγκεκριμένα της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη και της Δ4-ανδροστενεδιόνης σε οιστρόνη. Αποτελεί ένα σύμπλοκο από 2 πρωτεΐνες, το CYP19 και το φωσφο-νικοτιναμιδο-αδενινό δινουκλεοτίδιο (NADPH) (2). Το γονίδιο από το οποίο προέρχεται, το CYP19, εδράζεται στο χρωμόσωμα 15 και εκφράζεται σε ποικίλους ιστούς, όπως στα ωχρινικά και στα κοκκώδη κύτταρα των ωοθηκών, στα κύτταρα του Sertoli και του Leydig των όρχεων, στον εγκέφαλο, στα κύτταρα του λιπώδους ιστού, στους μύες, στους θύλακες των τριχών και στα οστά. Η συγκέντρωση της αρωματάσης κατά συνέπεια είναι σημαντικά υψηλότερη στους ιστούς αυτούς, με αποτέλεσμα η μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα να επιτελείται κυρίως στο λίπος αλλά και στους περιφερικούς ιστούς και ιδιαίτερα στην οστική πλάκα (3).

1.3 ΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ

Οι αναστολείς αρωματάσης παρεμποδίζουν την δράση της αρωματάσης και συνεπώς της παραγωγής οιστρογόνων (2). Αποτελούν εγκεκριμένη θεραπεία στον ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (4). Χωρίζονται σε 2 τάξεις ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους, τους στεροειδείς και τους μη-στεροειδείς και σε 3 γενιές. Οι στεροειδείς συνδέονται μη αναστρέψιμα, με ομοιοπολικό δεσμό στο τμήμα της αίμης του κυτοχρώματος P450 και καταστρέφουν τη δράση του ενζύμου της αρωματάσης, ενώ οι μη-στεροειδείς συνδέονται αναστρέψιμα στο κυτόχρωμα και δρουν ως ψευδή υποστρώματα για το ένζυμο της αρωματάσης. Στην κατηγορία των στεροειδών ανήκουν η τεστολακτόνη (1^{ης} γενιάς), η φορμεστάνη (2^{ης} γενιάς) και η εξεμεστάνη (3^{ης} γενιάς) και στην κατηγορία των μη στεροειδών η αμινογλουτεθιμίδη (1^{ης} γενιάς), η φαδροζόλη και η ρογλετιμίδη (2^{ης} γενιάς) και η αναστροζόλη, με την λετροζόλη και την βοροναζόλη (3^{ης} γενιάς) (5).

Οι αναστολείς 3^{ης} γενιάς είναι πιο εκλεκτικοί και συνεπώς έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τις προηγούμενες γενιές, επίσης έχουν μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα όταν χορηγούνται από του στόματος και η κατανάλωση φαγητού δεν επηρεάζει τη δράση τους. Η μέγιστη μείωση στα επίπεδα των οιστρογόνων συμβαίνει μετά από 2 έως 4 ημέρες από τη χορήγηση τόσο της αναστροζόλης όσο και της λετροζόλης. Ο μεταβολισμός τους γίνεται από το ήπαρ. Η αναστροζόλη και η λετροζόλη αναστέλλουν την δράση της αρωματάσης σε ποσοστά 97,3% και 99,1%, αντίστοιχα, τα οποία είναι αυξημένα σε σχέση με αυτά των προηγούμενων γενεών (2).

Η ανάγκη για τους αναστολείς τρίτης γενιάς προέκυψε καθώς αυτοί της πρώτης γενιάς είχαν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως λήθαργο, ναυτία, εξάνθημα και πυρετό. Επίσης δεν είχαν μεγάλη εκλεκτικότητα για το ένζυμο της αρωματάσης οπότε κατά τη χορήγηση τους ήταν πιθανό να συμβεί ιατρογενής ανεπάρκεια των επινεφριδίων. Όσον αφορά αυτούς της 2^{ης} γενιάς είχαν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά ήταν απαραίτητη η ενδομυϊκή χορήγηση τους 2 φορές την ημέρα με αυξημένες τοπικές αντιδράσεις (5).

1.4 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΗΝ ΕΠΙΦΥΣΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Τα οιστρογόνα έχουν μικρή συσχέτιση με την ρύθμιση της αύξησης κατά την προεφηβική ηλικία αλλά, ακόμα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις, προάγουν την ανάπτυξη στην εφηβική ηλικία ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις προκαλούν την σύγκλειση των επιφύσεων των μακρών οστών (6). Έχουν διπλή επίδραση στην αύξηση των παιδιών, διεγείροντας την γρήγορη ανάπτυξη και την αυξημένη παραγωγή αυξητικής ορμόνης κατά την εφηβεία αλλά και την σύντηξη της επιφυσιακής πλάκας των οστών σε αγόρια και κορίτσια. Πιο συγκεκριμένα, ασκούν τόσο άμεση όσο και έμμεση επίδραση στον σκελετό, αυξάνοντας την έκφραση της οστεοπροτεγερίνης, μειώνοντας την πρωτεΐνη RANKL (Receptor Activator of Nuclear Kappa B Ligand) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) με αποτέλεσμα την μειωμένη οστική απορρόφηση (7). Επίσης επάγουν την μετατροπή των πρόδρομων κυττάρων σε οστεοβλάστες και εμποδίζουν την απόπτωση των οστεοκλαστών. Η διαδικασία αυτή συμβαίνει κυρίως μέσω των οιστρογονικών υποδοχέων τύπου α, που υπάρχουν σε αφθονία στα οστά και των οποίων τα σηματοδοτικά μονοπάτια είναι περίπλοκα. Ορισμένα από αυτά, είναι εξαρτώμενα από συνδέτες και άλλα είναι ανεξάρτητα, με την δεύτερη κατηγορία να μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους αυξητικούς παράγοντες (8). Επίσης τα οιστρογόνα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενδοχονδρική οστεοποίηση της επιφυσιακής πλάκας (που περιλαμβάνει τη ζώνη πολλαπλασιασμού, τη ζώνη διαφοροποίησης και τη ζώνη υπερτροφικών χονδροκυττάρων) με συνέπεια την σύγκλειση της και τον τερματισμό της αύξησης του μήκους των μακρών οστών (9). Εκτός από το στάδιο της εφηβείας, αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων υπάρχει και σε προεφηβική ηλικία ενώ έχει ξεκινήσει η αδρεναρχή (εμφάνιση τρίχωσης σε εφήβαιο ή/και στην μασχάλη, στάδιο Tanner II). Αξιοσημείωτο είναι πως στα κορίτσια έχουμε παραγωγή των οιστρογόνων και σε σημεία εκτός των γονάδων, και η διαδικασία αυτή γίνεται κυρίως στα οστά (10).

1.5 Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ

Το έναυσμα για την χρήση των αναστολέων αρωματάσης με σκοπό την αύξηση του τελικού ύψους σε αγόρια και κορίτσια δόθηκε από τη δημοσίευση ορισμένων περιστατικών ασθενών που είχαν ψηλό ανάστημα. Ένα από αυτά αφορά έναν άνδρα 28 ετών, με ύψος 204 cm, με οστική ηλικία 15 ετών και ανοιχτές τις επιφύσεις των μακρών οστών, γεγονός που συνεπάγεται πως συνεχιζόταν η καθ' ύψος αύξηση του.

Στον άνδρα αυτόν βρέθηκε γονιδιακή μετάλλαξη που καθιστούσε ανενεργό τον υποδοχέα των οιστρογόνων στην οστική πλάκα (11).

Επίσης ένα ακόμα περιστατικό έχει να κάνει με έναν άνδρα 24 ετών , με ύψος 204 cm, με οστική ηλικία 14 ετών , όπου ο γονιδιακός έλεγχος ανέδειξε ομόζυγη μετάλλαξη στο εξώνιο 9 του γονιδίου CYP19 της αρωματάσης, η οποία είχε ως αποτέλεσμα σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια του ενζύμου αυτού άρα και των οιστρογόνων (12). Η χορήγηση οιστρογόνων σε αυτόν τον ασθενή οδήγησε σε σύγκλειση των επιφύσεων και τερματισμό της αύξησης του ύψους του (13).

Τα περιστατικά αυτά ανέδειξαν τον σημαντικό ρόλο των οιστρογόνων στην σύγκλειση της επιφυσιακής πλάκας, ακόμα και στα αγόρια. Έγινε λοιπόν εμφανές πως η απουσία της επίδρασης των οιστρογόνων, οδηγεί σε καθυστέρηση της σύγκλεισης της επιφυσιακής πλάκας, οπότε αυξάνεται ο διαθέσιμος χρόνος της καθ' ύψους αύξησης κατά την εφηβεία.

Οι αναστολείς αρωματάσης 3^{rd} γενιάς, και κυρίως η αναστραζόλη και η λετροζόλη, χρησιμοποιούνται με σκοπό την αύξηση του τελικού ύψους σε αγόρια με πρόωμη ήβη και κακή πρόγνωση τελικού αναστήματος (14), με ιδιοσυστατική καθυστέρηση της αύξησης και της εφηβείας (15), με ιδιοπαθές κοντό ανάστημα (16), με ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης (17), με τεστοτοξίκωση (18) και γυναικομαστία (19). Έχουν δοκιμαστεί επίσης και σε κορίτσια με σύνδρομο McCune-Albright (20), ενώ έχει μελετηθεί η χρήση τους και σε κορίτσια με πρόωμη ήβη και κακή πρόβλεψη τελικού αναστήματος (21), με πολύ καλά αποτελέσματα στο τελικό ανάστημα ενηλίκου (22). Τέλος, χρησιμοποιούνται σε αγόρια και κορίτσια με συγγενή υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων (23).

Η χρήση τους αποτελεί μια πρακτικά εγκαθιδρυμένη εκτός ενδείξεων θεραπεία και οι προβληματισμοί σχετικά με την επίδραση τους στην γονιμότητα έχουν παραβλεφθεί, εφόσον προτείνονται ως θεραπεία της υπογονιμότητας τόσο σε γυναίκες (24) όσο και σε άνδρες (25), ενώ φαίνεται ότι μπορούν επίσης να αναστρέψουν τον δευτεροπαθή υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό σε άνδρες που προκαλείται λόγω παχυσαρκίας (26).

A. ΙΔΙΟΣΥΣΤΑΤΙΚΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΕΦΗΒΕΙΑΣ

Η ιδιοσυστατική καθυστέρηση αύξησης και εφηβείας είναι μια παροδική εκδήλωση του υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού που σχετίζεται με παράταση της φάσης

αύξησης της παιδικής ηλικίας , καθυστερημένη σκελετική ωρίμανση, καθυστερημένο και εξασθενημένο άλμα ανάπτυξης κατά την εφηβική ηλικία και σχετικά μειωμένη έκκριση του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) (27). Έχει ισχυρή κληρονομικότητα και εμφανίζεται σε διπλάσια συχνότητα στα αγόρια απ' ότι στα κορίτσια(28). Σε μεγάλο ποσοστό των παιδιών αυτών, το τελικό τους ύψος είναι σημαντικά χαμηλότερο από το θεωρητικά προβλεπόμενο ύψος, με βάση το ύψος των γονέων (Target Height, TH) (29). Ως θεραπευτική λύση, στις περιπτώσεις όπου κρίνεται αναγκαία, προτείνεται πλέον η χορήγηση αναστολέων αρωματάσης (και κυρίως λετροζόλης) και όπου είναι απαραίτητο, η χορήγηση οξανδρολόνης και αυξητικής ορμόνης (27). Έχει βρεθεί πως η συγχορήγηση ενός αναστολέα αρωματάσης (της λετροζόλης) με την τεστοστερόνη φαίνεται να αυξάνει το τελικό ύψος του παιδιού ώστε να προσεγγίσει το προβλεπόμενο ύψος με βάση το ύψος των γονέων, σε σχέση με τα άτομα που λάμβαναν τεστοστερόνη μαζί με placebo (15).

B. ΙΔΙΟΠΑΘΕΣ ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ

Ορίζεται ως μία κατάσταση κατά την οποία το ύψος είναι κατώτερο κατά 2 μονάδες τυπικής απόκλισης σε σχέση με το μέσο ύψος για πληθυσμούς συγκεκριμένου φύλου και ηλικίας, χωρίς να υπάρχει καθυστέρηση της οστικής ηλικίας και χωρίς να υπάρχει κάποιος προφανής λόγος για το χαμηλό ανάστημα, όπως ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR) ή νεογνά μικρά για την ηλικία κύησης (SGA). Στα παιδιά αυτά δεν έχει ανιχνευθεί οποιοδήποτε πρόβλημα σε σχέση με διαταραχή του άξονα αυξητικής ορμόνης/ ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-1 αλλά και με ενδοκρινολογικές, γενετικές ή συστηματικές διαταραχές (30). Για τον καλύτερο ορισμό αυτής της ομάδας, τα παιδιά έχουν υποδιαιρεθεί σε δύο πληθυσμούς: α) οικογενές κοντό ανάστημα, όταν το παιδί έχει χαμηλό ανάστημα σε σύγκριση με τις καμπύλες αύξησης αλλά όχι σε σχέση με το προβλεπόμενο ύψος με βάση το ύψος των γονέων και β) μη-οικογενές κοντό ανάστημα, όταν το παιδί έχει χαμηλό ανάστημα σε σύγκριση με τις καμπύλες αύξησης αλλά και χαμηλό προβλεπόμενο ανάστημα ενηλίκου σε σύγκριση με το θεωρητικά προβλεπόμενο ύψος με βάση το ύψος των γονέων. Ως θεραπεία προτείνεται η χορήγηση αυξητικής ορμόνης αλλά και εναλλακτικές θεραπείες όπως η οξανδρολόνη και οι αναστολείς αρωματάσης αλλά και οι συνδυασμοί αυτών (31). Έχει βρεθεί ότι η χορήγηση λετροζόλης ως μονοθεραπεία σε αγόρια βελτιώνει επίσης το τελικό ύψος ενηλίκου χωρίς να έχει αρνητική επίδραση στην οστική τους υγεία (16).

Γ. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

Η αυξητική ορμόνη ή σωματοτροπίνη είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 191 αμινοξέα, παράγεται από τα σωματοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης και είναι κυρίως υπεύθυνη για την αύξηση, την κυτταρική αναπαραγωγή και αναγέννηση όπως έχει μελετηθεί σε ανθρώπινα και ζωικά μοντέλα (32). Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης είναι μια ενδοκρινική διαταραχή που μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με την έναρξη της (κατά την παιδική ή κατά την ενήλικη ζωή), με την αιτία ή τον μηχανισμό που την προκαλεί (συγγενής, επίκτητη ή ιδιοπαθής), με τον βαθμό και τη διάρκεια της ανεπάρκειας και ανάλογα με την εμπλοκή των υπόλοιπων υποφυσιακών ορμονών (μεμονωμένη ή πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια). Οι περισσότερες περιπτώσεις στα παιδιά αφορούν την μεμονωμένη, ιδιοπαθή υποφυσιακή ανεπάρκεια (33). Για την διάγνωση της είναι απαραίτητη η εκτίμηση της ανάπτυξης, ακτινοσκοπική εκτίμηση της οστικής ηλικίας, μετρήσεις του IGF-1 και της δεσμευτικής πρωτεΐνης 3 του IGF-1 (IGFBP-3), δοκιμασίες διέγερσης της αυξητικής ορμόνης, μαγνητική τομογραφία κρανιακού βόθρου και γενετικός έλεγχος (όπου είναι απαραίτητο και εφικτό). Ως θεραπεία, το γρηγορότερο δυνατό μετά την διάγνωση, χορηγείται η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη (34). Έχει βρεθεί πως η συγχορήγηση αναστροζόλης με την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη σε αγόρια κατά την εφηβεία βελτιώνει το προβλεπόμενο ύψος ενηλίκου χωρίς να επηρεάζει την πρόοδο της εφηβείας μετά από θεραπεία 2-3 ετών (17).

Δ. ΤΕΣΤΟΤΟΞΙΚΩΣΗ

Η τεστοτοξίκωση είναι ένας τύπος πρώιμης ήβης που δεν εξαρτάται από τις γοναδοτροπίνες και συνεπώς αποτελεί μια κατάσταση περιφερικής αιτιολογίας κατά την οποία τα αγόρια έχουμε πρώιμη έναρξη και πρόοδο της εφηβείας. Οφείλεται σε μία μετάλλαξη που ενεργοποιεί του υποδοχέα της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) προκαλώντας αυξημένη παραγωγή των στεροειδών του φύλου. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν επιταχυνόμενη αύξηση, εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου σε πρώιμο στάδιο και, συνήθως, χαμηλό ανάστημα ενηλίκου. Συνεπώς, ως θεραπεία σε τέτοιες περιπτώσεις προτείνονται διάφορα αντιανδρογόνα (35). Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός αντιανδρογόνων με αναστολείς αρωματάσης 3^{ης} γενιάς βελτιώνουν την πρόβλεψη για το ύψος ενηλίκου στα συγκεκριμένα περιστατικά (18, 36).

E. ΓΥΝΑΙΚΟΜΑΣΤΙΑ

Η γυναικομαστία παρουσιάζεται ως καλοήθης πολλαπλασιασμός των κυττάρων των μαζικών αδένων σε ποσοστό ως και 70% σε προεφηβικά αγόρια και σε ένα έως δύο τρίτα των ενηλίκων ανδρών. Οφείλεται στην έλλειψη ισορροπίας ανάμεσα στην επίδραση των οιστρογόνων και των ανδρογόνων στον συγκεκριμένο ιστό, στην οποία συμβάλει ιδιαίτερα η παχυσαρκία, διάφορες συστηματικές ασθένειες, η έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες με οιστρογονική δράση ή ακόμα και σε ουσίες που έχουν αυξημένη συγγένεια με τους υποδοχείς οιστρογόνων, όπως η λεβάντα (37). Συνεπώς η αυξημένη δράση της αρωματάσης παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της γυναικομαστίας(38). Η θεραπεία της γυναικομαστίας, όπου απαιτείται, είναι ανάλογη της αιτίας που την προκαλεί. Αν και δεν υπάρχει ενδεδειγμένη φαρμακευτική θεραπεία, έχουν μελετηθεί ως πιθανές προτεινόμενες λύσεις η χορήγηση ανδρογόνων, αντί-οιστρογόνων και αναστολέων της αρωματάσης (39). Μέσα από μελέτες αποδείχθηκε ότι η χρήση των αναστολέων αρωματάσης είναι αποτελεσματική και ασφαλής κατά την εφηβική γυναικομαστία (19) αλλά και σε άλλες περιπτώσεις γυναικομαστίας όπως την επαγόμενη από αυξημένη δράση της αρωματάσης (οικογενούς αιτιολογίας) (40) ή αυτήν που οφείλεται σε δημιουργία όγκου από κύτταρα Sertoli (41).

ΣΤ. ΣΥΝΔΡΟΜΟ MCCUNE- ALBRIGHT

Το σύνδρομο αυτό είναι μία σπάνια γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται κλινικά από την τριάδα: café au lait κηλίδες, ινώδη δυσπλασία των οστών και πρόωμη ανάπτυξη των χαρακτηριστικών του φύλου. Τα κορίτσια με πρόωμη ήβη που οφείλεται στο σύνδρομο αυτό έχουν επεισόδια με αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων στον ορό με συνέπεια τον σχηματισμό μεγάλων κυστών στις ωοθήκες. Τα επίπεδα των γοναδοτροπινών στον ορό είναι συνήθως χαμηλά και η πρόωμη ήβη που προκαλείται συνήθως δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με μακράς δράσης ανάλογα της εκλυτικής της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH) (42). Διάφορες μελέτες έχουν γίνει για τη χρήση των αναστολέων αρωματάσης σε παιδιά που έχουν το σύνδρομο με ποικίλα αποτελέσματα (43-45) , σε μία εξ αυτών βρέθηκε πως η λετροζόλη είναι μια πιθανή θεραπευτική επιλογή για τα κορίτσια που πάσχουν από το συγκεκριμένο σύνδρομο (20).

Ζ. ΠΡΩΙΜΗ ΗΒΗ

Η φυσιολογική έναρξη της ήβης στα κορίτσια γίνεται στην ηλικία των 8-11 ετών και σηματοδοτείται από την ανάπτυξη των μαστών (θηλαρχή), ενώ στα αγόρια στην ηλικία των 9-12 ετών και σηματοδοτείται από την αύξηση του μεγέθους των όρχεων. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας, εκτός από την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, συμβαίνει μια αξιοσημείωτη αύξηση του ρυθμού της καθ' ύψους ανάπτυξης που ακολουθείται από επιβράδυνση του ρυθμού αυτού στο τέλος της εφηβείας (σε ηλικία 14-17 ετών για τα κορίτσια και σε ηλικία 15-18 ετών για τα αγόρια) με την σύγκλειση των επιφυσιικών πλακών των οστών. Ως πρόωμη ήβη ορίζεται η έναρξη αυτών των διαδικασιών σε χρονολογική ηλικία μικρότερη από τα 8 έτη στα κορίτσια και από τα 9 έτη στα αγόρια. Η κατάσταση αυτή μπορεί να είναι κεντρικής ή περιφερικής αιτιολογίας. Στις περιπτώσεις αυτές τα παιδιά βιώνουν τις αλλαγές που προαναφέρθηκαν σε μικρότερη ηλικία, γίνεται νωρίτερα η σύγκλειση των επιφυσιικών πλακών των οστών και περιορίζεται ο χρόνος κατά τον οποίο υπάρχει δυνατότητα αύξησης του ύψους με αποτέλεσμα το χαμηλό προβλεπόμενο ανάστημα ενηλίκου (46). Συνεπώς έχει προταθεί η συγχορήγηση αναστολέων της αρωματάσης μαζί με ανάλογα της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LHRH) σε κορίτσια της κατηγορίας αυτής (21) με πολύ καλά αποτελέσματα στο τελικό ανάστημα ενηλίκου (22). Επίσης, η χρήση τους έχει προταθεί για τον ίδιο σκοπό και σε αγόρια είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με θεραπεία για αναστολή της πρόωμης ήβης (14).

Η. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΛΟΙΟΥ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Η συγγενής υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου 21-υδροξυλάση, λόγω μετάλλαξης που λαμβάνει χώρα στο υπεύθυνο γονίδιο για τον σχηματισμό του ενζύμου και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή γλυκοκορτικοειδών και αλατοκορτικοειδών αλλά και την αυξημένη παραγωγή των ανδρογόνων (47). Υπάρχει η κλασσική μορφή που χαρακτηρίζεται από πλήρη ανεπάρκεια του ενζύμου και εκδηλώνεται κατά την εμβρυική ή νεογνική ηλικία και η μη κλασσική μορφή με μερική ανεπάρκεια του ενζύμου (ή και διαφορετικών ενζύμων) που μπορεί να εκδηλωθεί περί την εφηβεία ή ακόμα και να διαγνωσθεί στην ενήλικη ζωή στα πλαίσια της διερεύνησης της υπογονιμότητας (48). Μία από τις επιπλοκές της κατάστασης αυτής είναι η πρόωμη ήβη που συμβαίνει συνήθως όταν καθυστερεί η διάγνωση ή όταν δεν υπάρχει αποτελεσματικός περιορισμός της υπερπαραγωγής των ανδρογόνων. Ως θεραπεία χορηγείται υδροκορτιζόνη σε δόση υποκατάστασης αλλά και πρόσφατες νεότερες

φαρμακευτικές ουσίες που μιμούνται τον κύκλο παραγωγής της κορτιζόλης. Συνεπώς η αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων μπορεί να επάγει την κεντρική πρόωμη ήβη με αποτέλεσμα το χαμηλό τελικό ανάστημα (46). Οπότε έχει μελετηθεί η χρήση των αναστολέων αρωματάσης και σε αυτές τις περιπτώσεις και προέκυψε εκ των αποτελεσμάτων πως υπάρχει αύξηση του προβλεπόμενου τελικού ύψους (49, 50).

1,6 ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Τον τελευταίο καιρό έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας σχετικά με την οστική υγεία των παιδιών και των εφήβων. Κατάγματα του σκελετού συμβαίνουν σε παιδιά με υποκείμενες παθήσεις αλλά και σε υγιή παιδιά και η συχνότητα τους αυξάνεται κατά την περίοδο που συμβαίνει η εφηβική αυξητική έκρηξη κυρίως σε αγόρια αλλά και σε κορίτσια (51). Η αύξηση της επίπτωσης των καταγμάτων στα παιδιά τις τελευταίες δεκαετίες ίσως σχετίζεται με διάφορες παραμέτρους του τρόπου ζωής, όπως η μειωμένη σωματική άσκηση, η μειωμένη διατροφική πρόσληψη ασβεστίου αλλά και η μειωμένη έκθεση στον ήλιο με αποτέλεσμα την πρόκληση ραχίτιδας (52). Η ακριβής αποτύπωση της οστικής υγείας μπορεί να προλάβει μελλοντικά κατάγματα και σκελετικές παραμορφώσεις. Πρέπει να διενεργείται κυρίως σε παιδιά με συστηματικές ή άλλες παθήσεις υπό θεραπεία, ενώ υπάρχει ανάγκη ενός εργαλείου που με εύκολο και αποτελεσματικό τρόπο να δίνει πληροφορίες για την οστική υγεία των φαινομενικά υγιών παιδιών. Τελευταία γίνεται προσπάθεια για βελτίωση των παραμέτρων των ήδη εγκαθιδρυμένων μεθόδων μέτρησης της οστικής πυκνότητας στους ενήλικες, ώστε να προσαρμοστεί η χρήση τους στα παιδιά αλλά και η εύρεση νέων μεθόδων, καταλληλότερων για τον παιδιατρικό πληθυσμό, ο οποίος παρουσιάζει πολλές ιδιαιτερότητες (53). Παρόλο που ο μεταβολισμός του ασβεστίου μπορεί να εκτιμηθεί μέσω της μέτρησης των τιμών ορισμένων βιοχημικών δεικτών σε απλές εξετάσεις αίματος και ούρων, είναι σημαντικό να γίνεται και αποτύπωση της οστικής πυκνότητας μέσω απεικονιστικών μεθόδων όπως η διπλή φωτονιακή απορροφησιομέτρηση (DEXA), η περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία, η ποσοτική υπερηχογραφία ενώ τελευταία έχει εισαχθεί και μελέτη των ψηφιακών ακτινογραφιών αριστερής άκρας χειρός, που χρησιμοποιείται κυρίως για την εκτίμηση της οστικής ηλικίας, με την βοήθεια λογισμικού τεχνητής νοημοσύνης (54).

A. ΔΙΠΛΗ ΦΩΤΟΝΙΑΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΙΟΜΕΤΡΗΣΗ-DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DEXA)

Η διπλή φωτονιακή απορροφησιομέτρηση (DEXA) είναι η εξέταση κατά την οποία γίνεται χρήση των ακτινών X για τον προσδιορισμό της οστικής μάζας. Θεωρείται η καλύτερη εξέταση για τον έλεγχο της οστικής πυκνότητας και χρησιμοποιείται ευρέως στη διάγνωση της οστεοπόρωσης(55). Στα παιδιά προτείνεται η μέτρηση να γίνεται στη σπονδυλική στήλη ή σε όλο το σώμα με σκοπό την βέλτιστη απόδοση της μεθόδου(56). Η οστική μάζα, μετρούμενη μέσω της μεθόδου DEXA, αναφέρεται ως περιεκτικότητα των οστών σε μέταλλα (Bone Mineral Content, BMC) και μετριέται σε γραμμάρια ή ως οστική πυκνότητα (Bone Mineral Density, BMD) και μετριέται σε γραμμάρια ανά τετραγωνικό εκατοστό. Οι τιμές της συγκρίνονται με τιμές αναφοράς από υγιή παιδιά ίδιας ηλικίας, φύλου και φυλής (αν είναι δυνατόν) για να υπολογιστεί το Z- score, ο αριθμός τυπικών αποκλίσεων από τον μέσο όρο. Τα στοιχεία αυτά είναι πλέον διαθέσιμα για παιδιά και εφήβους αλλά όχι για βρέφη, οπότε υπάρχει δυσκολία στην εκτίμηση των παιδιών με ηλικία 0-1 ετών (57).

Η μέθοδος αυτή έχει ορισμένες αδυναμίες καθώς επηρεάζεται από το μέγεθος των οστών αλλά και από το στάδιο της οστικής ωρίμανσης, οπότε και πρέπει να γίνεται διόρθωση για το ύψος και την οστική ηλικία των παιδιών. Επίσης εκθέτει τους εξεταζόμενους σε σαφώς υψηλότερα ποσοστά ακτινοβολίας σε σχέση με μία απλή ψηφιακή FAS ακτινογραφία αριστερής άκρας χειρός για την εκτίμηση της οστικής ηλικίας, ιδιαίτερα όταν αυτή εκτελείται σε πλήρως ψηφιακό μηχάνημα με ψηφιακή πλάκα ανάγνωσης ακτίνων X. Η DEXA είναι καταλληλότερη για μετρήσεις σε σημεία που σχετίζονται κυρίως με οστεοπορωτικά κατάγματα ενηλίκων και αφορούν κυρίως σπογγώδη οστά- όπως τους σπονδύλους ή τον αυχένα της κεφαλής του μηριαίου οστού (58), ενώ τα περισσότερα κατάγματα στα παιδιά συμβαίνουν στα περιφερικά τμήματα του σκελετού (52).

B. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ-PERIPHERAL QUANTITATIVE COMPUTED TOMOGRAPHY (pQCT)

Η περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία αφορά την ανάλυση εικόνων αξονικής τομογραφίας με διάφορα λογισμικά προγράμματα που παρέχουν ποσοτικές πληροφορίες για αυτές. Πραγματοποιείται σε περιφερικά τμήματα του σκελετού όπως η κνήμη ή η ωλένη. Προσφέρει τη δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης των οστών επιτρέποντας τον υπολογισμό της ογκομετρικής οστικής πυκνότητας. Στα

πλεονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγεται το γεγονός ότι εξετάζει χωριστά το σπογγώδες από το φλοιώδες διαμέρισμα κάθε οστού και αυτό είναι σημαντικό καθώς κάθε διαμέρισμα ανταποκρίνεται με άλλο τρόπο στα διαφορετικά ερεθίσματα όπως είναι οι αλλαγές που γίνονται κατά την εφηβεία, οι μηχανικές δυνάμεις που τους ασκούνται από τους μυς που τα περιβάλλουν ή το στρες που προκαλείται από διάφορες ασθένειες (59).

Είναι μια γρήγορη και αποτελεσματική μέθοδος αλλά χρησιμοποιείται κυρίως ως μέθοδος έρευνας στα παιδιά και στους εφήβους και όχι ως καθημερινή πρακτική παρακολούθησης, λόγω του υψηλού ποσοστού ακτινοβολίας στο οποίο εκτίθενται οι ασθενείς καθώς και επειδή προκύπτουν ζητήματα συμμόρφωσης (60).

Γ. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ (QUANTITATIVE ULTRASONOGRAPHY)

Η ποσοτική υπερηχογραφία στηρίζεται στην ταχύτητα του ήχου και στις παραμέτρους επιβράδυνσης υπερήχου ευρέως φάσματος, καθώς αυτές μειώνονται μέσα στο οστεοπορωτικό οστό. Μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε τμήματα του περιφερικού σκελετού (όπως πτέρνα, επιγονατίδα, κνήμη και φάλαγγα χεριού) (61).

Αποτελεί έναν μη επεμβατικό, ασφαλή, γρήγορο και εύκολο τρόπο εκτίμησης της οστικής πυκνότητας, χωρίς έκθεση σε ακτινοβολία και μπορεί να διενεργηθεί από φορητές συσκευές. Ωστόσο η ευρεία χρήση του στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι ακόμα υπό έρευνα επειδή δεν είναι πλήρως γνωστοί οι μηχανισμοί με τους οποίους οι υπέρηχοι εκτιμούν τα χαρακτηριστικά των οστών, η τεχνολογική ποικιλομορφία ανάμεσα στις συσκευές υπερήχων, η χρήση διάφορων μεταβλητών των υπερήχων για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας και συνεπώς υπάρχει δυσκολία στη σύγκριση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την μέθοδο αυτή με τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τεχνικές βασισμένες σε ακτινοσκοπικές μεθόδους. Συνεπώς, παρά τα πολλά της πλεονεκτήματα δεν αποτελεί μία μέθοδο που χρησιμοποιείται στην καθ' ημέρα πράξη, αλλά κυρίως στα πλαίσια της έρευνας (62). Η χρήση της σε παιδιά έχει μελετηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις και έχει προκύψει ότι είναι μία μέθοδος παρόμοιας διαγνωστικής αξίας στην πρόγνωση καταγμάτων με την DEXA (63).

Δ. ΨΗΦΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΗΣΗ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ (DXR) ΚΑΙ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ (BoneXpert)

Η εκτίμηση της οστικής ωρίμανσης με λογισμικό τεχνητής νοημοσύνης εισήγαγε νέους δείκτες παρακολούθησης της οστικής υγείας και μάλιστα αντίστοιχης αξίας με την πολυπλοκότερη και ακριβότερη μέθοδο μέτρησης οστικής πυκνότητας με DEXA. Το πρόγραμμα BoneXpert αποτελεί ένα λογισμικό τεχνητής νοημοσύνης το οποίο μπορεί να υπολογίσει την οστική ηλικία των παιδιών βασιζόμενο σε αρχείο ψηφιακής ακτινογραφίας, συνήθως, της αριστερής άκρας χειρός. Ένας από τους νέους δείκτες που εισάχθηκαν μέσω αυτού του λογισμικού είναι ο Δείκτης Υγείας των Οστών (Bone Health Index, BHI) που περιγράφει την οστική μάζα ως συνάρτηση του πάχους του φλοιού τριών μετακαρπίων και του πλάτους και μήκους των μετακαρπίων, με βάση την ψηφιακή από αρχείο dicom ακτινογραφία άκρας χειρός. Η αξιολόγηση του μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα χρήσιμο μέσο για την παρακολούθηση της οστικής υγείας των παιδιών στα οποία υποπτευόμαστε την ύπαρξη κάποιας νόσου που έχει να κάνει με τον σκελετό αλλά και για τη ανίχνευση παιδιών με χαμηλή οστική πυκνότητα και υψηλό κίνδυνο καταγμάτων, αποφεύγοντας την έκθεση σε υψηλά ποσοστά ακτινοβολίας. Στα παιδιά στα οποία θα ανιχνευθεί χαμηλή οστική πυκνότητα προτείνεται να γίνει περεταίρω έλεγχος με εργαστηριακό έλεγχο σε δείγματα αίματος και ούρων με σκοπό τον έλεγχο του μεταβολισμού του ασβεστίου αλλά και επιβεβαίωση της εκτίμησης της οστικής πυκνότητας με την μέθοδο αναφοράς DEXA, εφόσον αυτό είναι εφικτό (64). Το BHI SDS επιτρέπει τη σύγκριση του παρατηρούμενου BHI με τον BHI υγιών ατόμων του ίδιου φύλου, φυλής και οστικής ηλικίας, ξεπερνώντας το μειονέκτημα της DEXA που σχετίζεται με την ανάγκη διόρθωσης των τιμών για το ύψος και την οστική ηλικία των παιδιών (54). Ο Δείκτης Μετακαρπίου (Metacarpal Index, MCI) είναι συνδυασμένο πάχος του φλοιού κανονικοποιημένο σε σχέση με τη διάμετρο του εξωτερικού οστού της θέσης μέτρησης, τον μεσαίο άξονα του δεύτερου μετακαρπίου ή τα τρία μεσομετακάρπια και των δύο χειρών (65). Το πλεονέκτημα του σε σύγκριση με τον BHI είναι ότι είναι ανεξάρτητος από την κλίμακα που χρησιμοποιούμε στις απεικονίσεις αλλά και ότι μπορεί να μετρηθεί σε αναλογικές αλλά και σε ψηφιακές ακτινογραφίες, μετά από ψηφιοποίηση της εικόνας, επιτρέποντας έτσι την συγκριτική εκτίμηση με προηγούμενες καταγραφές. Χρησιμοποιείται από αρκετά παλιά ως δείκτης μέτρησης της οστικής πυκνότητας, όμως η προσαρμογή του στις ψηφιοποιημένες ακτινογραφίες έχει αυξήσει κατά πολύ την ακρίβεια του. Το MCI SDS επιτρέπει τη

σύγκριση του παρατηρούμενου MCI με τον MCI υγιών ατόμων του ίδιου φύλου και οστικής ηλικίας (66). Τόσο οι δημοσιευμένες μελέτες όσο και μη ακόμα δημοσιευμένη, ολοκληρωμένη μελέτη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, δείχνουν ότι οι δείκτες BHI/MCI έχουν ίση κατανομή στον παιδιατρικό πληθυσμό με αποτέλεσμα να έχουν πρακτικά ισοδύναμη διαγνωστική αξία.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρωματάση είναι ένα ένζυμο του κυτοχρώματος P450 που είναι υπεύθυνο για την μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Οι αναστολείς αρωματάσης αναστέλλουν την διαδικασία αυτή και συγκεκριμένα την μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη και της Δ4-ανδροστενεδιόνης σε οιστρόνη (2). Τα οιστρογόνα παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην αύξηση του ύψους σε αγόρια και κορίτσια κατά την εφηβεία και στο τέλος της περιόδου αυτής επάγουν την σύγκλειση της επίφυσης των μακρών οστών (6). Η αναστολή λοιπόν της δράσης των οιστρογόνων από τους αναστολείς αρωματάσης έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της σύγκλεισης του επιφυσιακού χόνδρου με αποτέλεσμα την παράταση του διαθέσιμου χρόνου για την καθ' ύψος αύξηση. Συνεπώς έχει διεθνώς προταθεί η χρήση τους και αποτελούν ήδη μια εγκαθιδρυμένη εκτός ένδειξης θεραπεία είτε συνδυαστικά με άλλη αγωγή αλλά και ως μονοθεραπεία σε αγόρια και κορίτσια με διάφορα υποκείμενα νοσήματα και καταστάσεις που προδιαθέτουν σε χαμηλό προβλεπόμενο ανάστημα, με σκοπό την βελτίωση του τελικού τους ύψους. Συγκεκριμένα όσον αφορά τα αγόρια έχουν χρησιμοποιηθεί στην ιδιοσυστατική καθυστέρηση της ανάπτυξης και της εφηβείας (15), στο ιδιοπαθές κοντό ανάστημα (16), στην ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (17), στην τεστοτοξίκωση (18) και στη γυναικομαστία (19). Στον πληθυσμό των κοριτσιών έχουν μελετηθεί σε περιπτώσεις συνδρόμου McCune-Albright (20). Τέλος, όσον αφορά την ενιαία χρήση τους και στα δύο φύλα, αυτή έχει γίνει σε περιπτώσεις με συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων (23) αλλά και σε παιδιά με πρόωμη ήβη με κακή πρόγνωση τελικού αναστήματος (14, 21). Λόγω του γεγονότος ότι τα οιστρογόνα παίζουν σημαντικό ρόλο στην οστική ωρίμανση τόσο σε αγόρια όσο και σε κορίτσια και οι αναστολείς αρωματάσης αποτελούν ολοένα και περισσότερο χρησιμοποιούμενη ομάδα φαρμάκων για τις ανωτέρω καταστάσεις είναι απαραίτητη η διερεύνηση και η αποτύπωση της επίδρασης τους στην οστική υγεία. Κύρια μέθοδος, στην κλινική πράξη για την εκτίμηση της υγείας των οστών στα παιδιά είναι η DEXA, με κύριο περιορισμό της την ανάγκη διόρθωσης των τιμών της για το ύψος και την οστική ωρίμανση των παιδιών (58) όμως η χρήση του λογισμικού τεχνητής νοημοσύνης ως μέσο για τη διενέργεια ορισμένων μετρήσεων σε ψηφιακές ακτινογραφίες αποτελεί μια μέθοδο εκτίμησης της οστικής ωρίμανσης με αποτελέσματα συγκρίσιμα με τη μέθοδο DEXA αλλά και με την περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία ευκολότερα, ταχύτερα και

με άμεση ψηφιακή διάγνωση με ελάχιστο ποσοστό ακτινοβολίας. Έτσι, έχουν δημιουργηθεί νέοι δείκτες για την εκτίμηση της οστικής μάζας όπως ο Δείκτης Υγείας των Οστών (Bone Health Index, BHI) (64). Ένας ακόμα δείκτης, που προϋπήρχε της διαδικασίας αυτής, είναι ο Δείκτης Μετακαρπίου (Metacarpal Index, MCI) (65). Η μέτρηση του δείκτη αυτού σε ψηφιοποιημένες πλέον ακτινογραφίες έχει αυξήσει την ακρίβεια του κατά πολύ (66). Έχει μελετηθεί πως οι δείκτες BHI/MCI έχουν ίση κατανομή στον παιδιατρικό πληθυσμό και συνεπώς ισοδύναμη διαγνωστική αξία.

2.2 ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός λοιπόν της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των δεικτών οστικής υγείας, BHI και MCI σε αγόρια και κορίτσια που έλαβαν αναστολείς της αρωματάσης ως μονοθεραπεία ή και ως συνδυαστική θεραπεία υπό παρακολούθηση στο παιδοενδοκρινολογικό ιατρείο κατά το χρονικό διάστημα 2018-2024 ώστε να διαπιστωθεί αν και πως η αγωγή αυτή επηρεάζει την οστική υγεία του υπό μελέτη πληθυσμού.

2.3 ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα έρευνα αποτελεί μια αναδρομική μη παρεμβατική μελέτη. Συλλέχθηκαν ανώνυμα εργαστηριακά και σωματομετρικά δεδομένα που είχαν καταχωρηθεί στο λογισμικό Growth Analyser 3.5 (2001-2006) από ασθενείς που παρακολουθούνταν στο παιδοενδοκρινολογικό ιατρείο και έλαβαν θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης κατά το διάστημα 2018-2024. Για την διεξαγωγή της έρευνας λήφθηκε έγκριση από την Εσωτερική Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Συγκεκριμένα ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 275 παιδιά, 181 αγόρια και 94 κορίτσια που έλαβαν αναστολείς αρωματάσης (αναστροζόλη και λετροζόλη) είτε ως συνδυασμένη θεραπεία είτε ως μονοθεραπεία με σκοπό την βελτίωση του ύψους ενηλίκου (predicted adult height-PAH) λόγω πρόωμης ήβης με χαμηλό προβλεπόμενο ανάστημα ενηλίκου, ιδιοπαθούς κοντού αναστήματος, ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης, συγγενούς υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων και γυναιομαστίας. Τα σωματομετρικά και εργαστηριακά δεδομένα του πληθυσμού αυτού είχαν καταχωρηθεί στο λογισμικό Growth Analyser 3.5 (2001-2006) και ο έλεγχος της οστικής τους υγείας έγινε με το λογισμικό τεχνητής νοημοσύνης BoneXpert – Version 3.2.2 Visiana, Denmark, όπου από ψηφιοποιημένες ακτινογραφίες αριστερής άκρας χειρός (που

χρησιμοποιείται ευρέως για τον υπολογισμό της οστικής ηλικίας) υπολογίστηκαν οι δείκτες οστικής ωρίμανσης Bone Health Index και Metacarpal Index. Στις καταγραφές χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές BHI SDS και MCI SDS, που αποτελούν τις μετρούμενες τιμές BHI και MCI αντίστοιχα στον πληθυσμό, αλλά κανονικοποιημένες σε υγιή παιδιά ίδιου φύλου, φυλής και οστικής ηλικίας. Ανάλογα με τις τιμές των δεικτών αυτών μπορούμε να εκτιμήσουμε την οστική υγεία των παιδιών, οι τιμές $BHI/MCI \geq -1$ είναι συμβατές με πιθανή φυσιολογική οστική πυκνότητα, οι τιμές $-2 \leq BHI/MCI < -1$ είναι συμβατές με πιθανή οστεοπενία και οι τιμές $BHI/MCI < -2$ συμβατές με πιθανή οστεοπόρωση.

Κατά τη έναρξη της μελέτης εκτός από την αξιολόγηση των προαναφερθέντων δεικτών έγινε και αξιολόγηση των εργαστηριακών τους παραμέτρων, ώστε οι ασθενείς να διατηρούν τον βέλτιστο μεταβολισμό ασβεστίου (τιμή παραθορμόνης (PTH) < 45 pg/ml και τιμή βιταμίνης D (vit D) > 30 ng/ml), η διαδικασία αυτή για τα περισσότερα παιδιά ενδεχομένως να είχε γίνει ήδη προ της έναρξης χορήγησης αναστολέων αρωματάσης, καθώς είχαν πρότερη παρακολούθηση στο παιδοενδοκρινολογικό ιατρείο. Από την μελέτη αποκλείστηκαν παιδιά με νόσους που προκαλούν οστεοπόρωση αλλά και παιδιά με γενετικά αίτια οστεοπόρωσης.

Τα δεδομένα που καταγράφηκαν ήταν: η ηλικία του παιδιού, η οστική ηλικία, οι δείκτες BHI (SDS) και MCI (SDS), πριν από την έναρξη της θεραπείας και έπειτα σε διάστημα 6,12 και 18 μηνών κατά τη διάρκεια της. Επίσης αξιολογήθηκε η οστική υγεία των ασθενών σύμφωνα με τα κριτήρια που προαναφέρθηκαν και καταμετρήθηκαν τα παιδιά με πιθανή οστεοπενία και αυτά με πιθανή οστεοπόρωση. Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων της έρευνας χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα XLSTAT PREMIUM version 2023.1.4 (copyright Addinsoft) XLSTAT.ai (artificial intelligence). Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $p\text{-value} < 0.05$.

2.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά ελέγχθηκαν 275 παιδιά, εκ των οποίων 181 ήταν αγόρια και τα 94 κορίτσια που έλαβαν αναστολείς της αρωματάσης ως μονοθεραπεία ή ως συνδυαστική θεραπεία για την βελτίωση του τελικού τους αναστήματος. Από τα 181 αγόρια, τα 171 έλαβαν αναστροζόλη και τα 10 έλαβαν λετροζόλη, ενώ και τα 94 κορίτσια έλαβαν αναστροζόλη. Κατά την έναρξη της θεραπείας, στην πρώτη επίσκεψη τα αγόρια είχαν μέση χρονολογική ηλικία τα 11.31 ± 2.15 έτη και μέση οστική ηλικία τα 11.7 ± 1.82

έτη, ενώ τα κορίτσια είχαν μέση χρονολογική ηλικία τα 9.9 ± 1.7 έτη και μέση οστική ηλικία τα 10.17 ± 1.7 έτη.

Όσον αφορά στα αγόρια καταγράφηκαν και μελετήθηκαν οι δείκτες BHI (SDS) και MCI (SDS) προ της έναρξης της θεραπείας (επίσκεψη 0) σε 181 ασθενείς [εκ των οποίων οι 108 εκτιμήθηκαν με τον BHI (SDS) και οι 78 με τον MCI (SDS)] και συγκρίθηκαν με τους αντίστοιχους δείκτες κατά τη διάρκεια της θεραπείας μετά από 6 μήνες σε 181 ασθενείς (επίσκεψη 1), μετά από 12 μήνες σε 124 ασθενείς (επίσκεψη 2) και μετά από 18 μήνες σε 78 συνολικά ασθενείς (επίσκεψη 3) (Πίνακας 1).

Ξεκινώντας με τον δείκτη BHI (SDS) διαπιστώθηκε ότι στην επίσκεψη 0 η μέση τιμή του ήταν -0.84 ± 1.08 , στην επίσκεψη 1 ήταν -0.83 ± 1.05 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.2$), στην επίσκεψη 2 ήταν -0.84 ± 1.11 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.5$ για επίσκεψη 0 και 1) και στην επίσκεψη 3 ήταν -0.84 ± 1.13 και επίσης η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.5$ για επίσκεψη 0,1 και 2) (Πίνακας 1).

Στη συνέχεια, μελετώντας τον δείκτη MCI (SDS) καταγράφηκε πως στην επίσκεψη 0 η μέση τιμή του ήταν -1.06 ± 1.14 , στην επίσκεψη 1 υπήρξε βελτίωση του με τιμή -0.92 ± 1.08 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.3$), στην επίσκεψη 2 ήταν -0.73 ± 1.02 και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση με την επίσκεψη 0 ($p = 0.04$) και μη στατιστικά σημαντική σε σχέση με την επίσκεψη 1 ($p = 0.1$) και τέλος στην επίσκεψη 3 ήταν -0.62 ± 1.02 και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση με την επίσκεψη 0 ($p = 0.03$) και μη στατιστικά σημαντική σε σχέση με την επίσκεψη 1 και 2 ($p = 0.3$ και $p = 0.08$ αντίστοιχα) (Πίνακας 1).

Τέλος, ενοποιώντας τους δύο πληθυσμούς που μελετήθηκαν με βάση τον BHI (SDS) και τον MCI (SDS), καθώς υπό δημοσίευση μελέτη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας έδειξε ότι οι δύο δείκτες έχουν ίση κατανομή και στα δύο φύλα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ενιαίος δείκτης, διαπιστώθηκε πως η μέση τιμή και των δύο δεικτών στην επίσκεψη 0 ήταν -0.92 ± 1.11 , στην επίσκεψη 1 ήταν -0.87 ± 1.07 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.3$), στην επίσκεψη 2 ήταν -0.78 ± 1.06 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.1$ και $p = 0.2$ με επισκέψεις 0 και 1 αντίστοιχα) και στην επίσκεψη 3 ήταν -0.73 ± 1.08 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.1$, $p = 0.2$ και $p = 0.4$ με τις επισκέψεις 0,1 και 2 αντίστοιχα). Συνεπώς κατά την ενοποίηση των πληθυσμών εξαλείφθηκαν οι

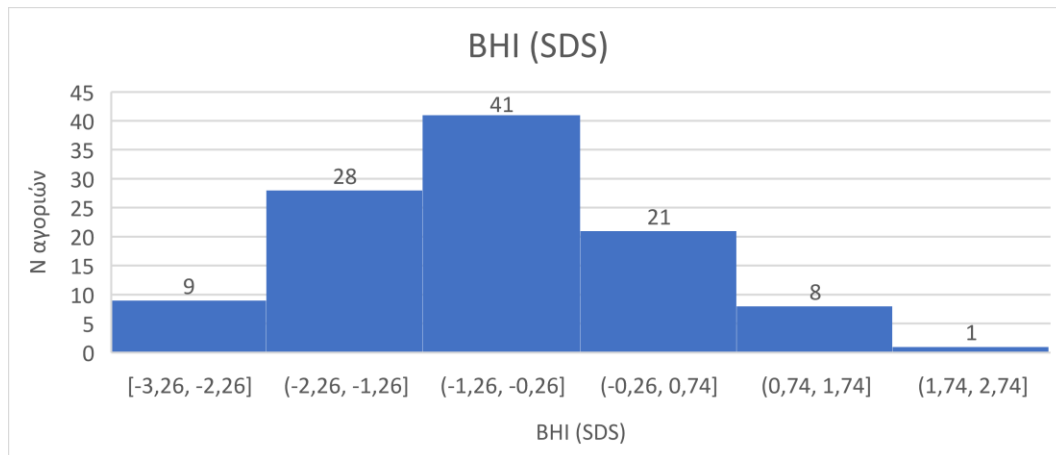
στατιστικά σημαντικές διαφορές που υπήρχαν όσον αφορά την βελτίωση των τιμών του δείκτη MCI (SDS) ανάμεσα στις επισκέψεις 0 και 2 και ανάμεσα στις επισκέψεις 0 και 3 (Πίνακας 1).

Όλα τα παραπάνω δεδομένα παρουσιάζονται στον πίνακα 1 που ακολουθεί.

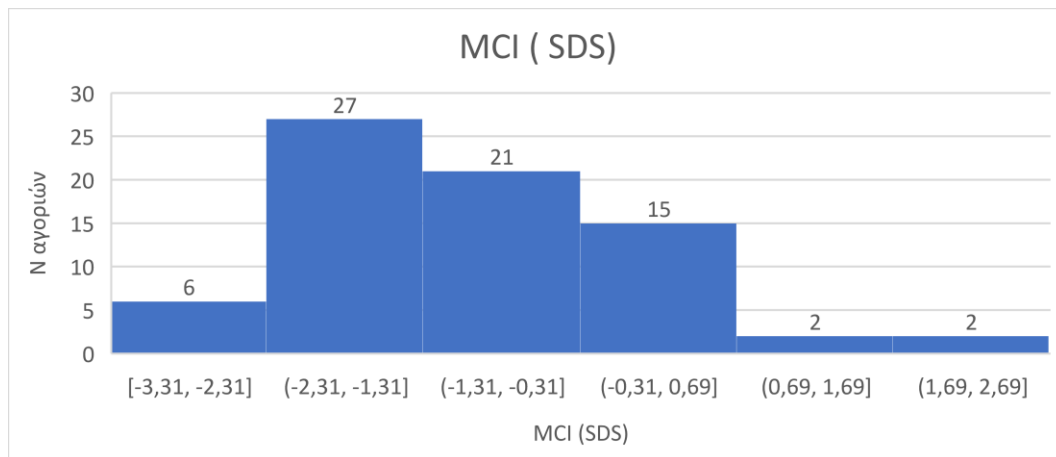
	ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΕΠΙΣΚΕΨΗ 0)	6 ΜΗΝΕΣ	12 ΜΗΝΕΣ	18 ΜΗΝΕΣ
N	181	181	124	78
ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	11.31 ±2.15			
ΜΕΣΗ ΟΣΤΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	11.7±1.82			
BHI (SDS)				
N	108	92	56	40
BHI (SDS)	-0.84±1.08	-0.83±1.05	-0.84±1.11	-0.84±1.13
p-value		0.2	0.5	0.5
6M vs 12M			0.5	
12M vs 18M				0.5
6M vs 18M			0.5	
MCI (SDS)				
N	73	89	68	38
MCI (SDS)	-1.06±1.14	-0.92±1.08	-0.73±1.02	-0.62±1.02
p-value		0.3	0.04	0.03
6M vs 12M			0.1	
12M vs 18M				0.3
6M vs 18M			0.08	
BHI/MCI (SDS)				
N	181	181	124	78
BHI/MCI (SDS)	-0.92±1.11	-0.87±1.07	-0.78±1.06	-0.73±1.08
p-value		0.3	0.1	0.1
6M vs 12M			0.2	
12M vs 18M				0.4
6M vs 18M			0.2	

Πίνακας 1: Καταγραφή του πληθυσμού των αγοριών ,της μέσης χρονολογικής και οστικής τους ηλικίας κατά την έναρξη της αγωγής αλλά και της εξέλιξης των δεικτών BHI (SDS), MCI (SDS) και BHI (SDS)/MCI (SDS) κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολείς αρωματάσης σε 6,12 και 18 μήνες.

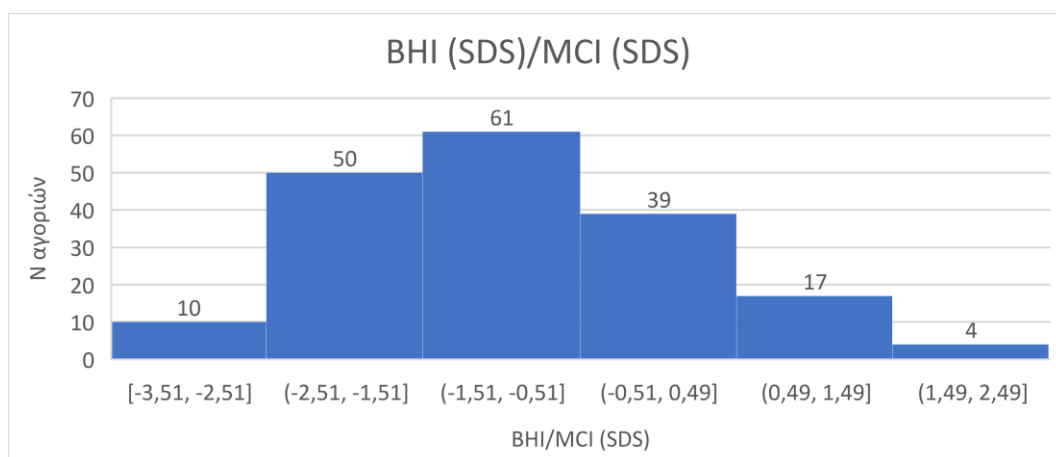
Επίσης διαπιστώθηκε ότι οι δείκτες BHI (SDS), MCI (SDS) και BHI (SDS)/ MCI(SDS) των αγοριών, κατά την έναρξη της θεραπείας δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή (και υπήρχε κλίση προς τα αριστερά) όπως γίνεται φανερό από τα γραφήματα 1,2 και 3.



Γράφημα 1 : Ιστόγραμμα των τιμών BHI (SDS), στα αγόρια κατά την έναρξη θεραπείας.



Γράφημα 2 : Ιστόγραμμα των τιμών MCI (SDS), στα αγόρια κατά την έναρξη θεραπείας.



Γράφημα 3 : Ιστόγραμμα των τιμών BHI (SDS)/MCI (SDS), στα αγόρια κατά την έναρξη θεραπείας.

Στον αρχικό πληθυσμό αγοριών πριν από την έναρξη θεραπείας, που αποτελούσαν από 181 άτομα, συμπεριλαμβάνονταν 55 αγόρια με πιθανή οστεοπενία (30% του αρχικού πληθυσμού) και 32 αγόρια με πιθανή οστεοπόρωση (17% του αρχικού πληθυσμού) όπως προαναφέρθηκε στις ομάδες αυτές αλλά και σε όλα τα παιδιά λήφθηκαν τα απαραίτητα μέτρα ώστε να διατηρείται ο βέλτιστος μεταβολισμός ασβεστίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (τιμή παραθορμόνης (PTH) < 45 pg/ml και τιμή βιταμίνης D (vit D) > 30 ng/ml).

Έπειτα στον πληθυσμό των κοριτσιών καταγράφηκαν και μελετήθηκαν οι δείκτες BHI (SDS) και MCI (SDS) προ της έναρξης της θεραπείας (επίσκεψη 0) σε 94 ασθενείς [εκ των οποίων οι 69 εκτιμήθηκαν με τον BHI (SDS) και οι 25 με τον MCI (SDS)] και συγκρίθηκαν με τους αντίστοιχους δείκτες κατά τη διάρκεια της θεραπείας μετά από 6 μήνες σε 94 ασθενείς (επίσκεψη 1), μετά από 12 μήνες σε 66 ασθενείς (επίσκεψη 2) και μετά από 18 μήνες σε 38 συνολικά ασθενείς (επίσκεψη 3) (πίνακας 2).

Ξεκινώντας με τον δείκτη BHI (SDS) διαπιστώθηκε ότι στην επίσκεψη 0 η μέση τιμή του ήταν -0.75 ± 1.25 , στην επίσκεψη 1 αυξήθηκε στην τιμή -0.71 ± 1.29 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.4$), στην επίσκεψη 2 ήταν -1.17 ± 1.14 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.06$ και $p = 0.05$ με τις επισκέψεις 0 και 1 αντίστοιχα) και στην επίσκεψη 3 ήταν -1.24 ± 1.05 και επίσης η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.06$, $p = 0.06$ και $p = 0.4$ με επίσκεψη 0, 1 και 2 αντίστοιχα) (πίνακας 2).

Προχωρώντας και μελετώντας τον δείκτη MCI (SDS) καταγράφηκε πως στην επίσκεψη 0 η μέση τιμή του ήταν -0.87 ± 1.19 , στην επίσκεψη 1 υπήρξε βελτίωση του με τιμή -0.63 ± 1.15 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.2$), στην επίσκεψη 2 ήταν -0.49 ± 1.29 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική σε ($p = 0.1$ και $p = 0.3$ σε σχέση με την επίσκεψη 0 και 1 αντίστοιχα) και τέλος στην επίσκεψη 3 ήταν -0.81 ± 1.26 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.4$, $p = 0.3$ και $p = 0.3$ με επισκέψεις 0, 1 και 2 αντίστοιχα) (πίνακας 2).

Τέλος, ενοποιώντας τους δύο πληθυσμούς που μελετήθηκαν με βάση τον BHI (SDS) και τον MCI (SDS), καθώς υπό δημοσίευση μελέτη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας έδειξε ότι οι δύο δείκτες έχουν ίση κατανομή και στα δύο φύλα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ενιαίος δείκτης, διαπιστώθηκε πως η μέση τιμή και των δύο δεικτών στην επίσκεψη 0 ήταν -0.82 ± 1.2 , στην επίσκεψη 1 ήταν -0.68 ± 1.23 και η

διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p= 0.2$), στην επίσκεψη 2 ήταν -0.81 ± 1.26 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p= 0.5$ και $p=0.3$ με επισκέψεις 0 και 1 αντίστοιχα) και στην επίσκεψη 3 ήταν -1.0 ± 1.16 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p= 0.2$, $p= 0.07$ και $p= 0.2$ με τις επισκέψεις 0,1 και 2 αντίστοιχα). Συνεπώς είδαμε ότι τα στοιχεία που προέκυψαν από την ενοποίηση των 2 πληθυσμών συμφωνούν με τα στοιχεία από την επιμέρους μελέτη κάθε πληθυσμού (πίνακας 2).

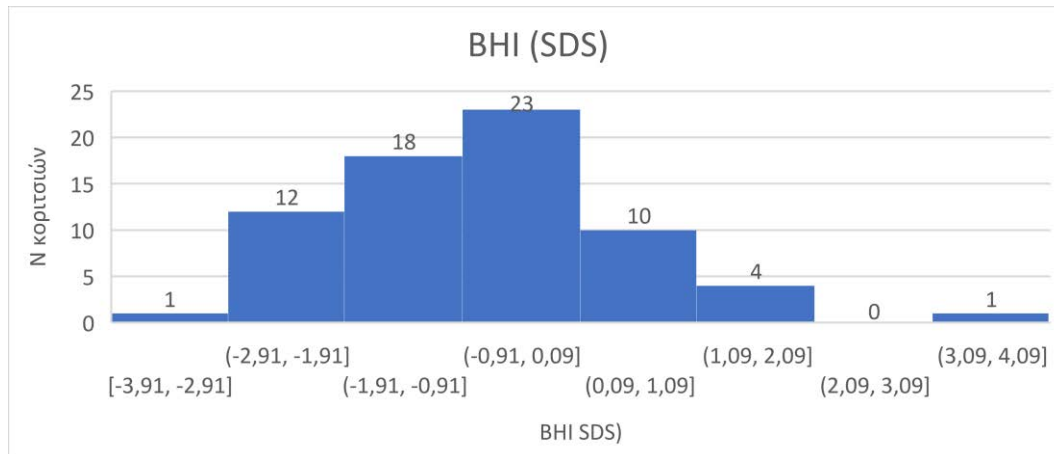
Όλα τα παραπάνω δεδομένα παρουσιάζονται στον πίνακα 2 που ακολουθεί.

	ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΕΠΙΣΚΕΨΗ 0)	6 ΜΗΝΕΣ	12 ΜΗΝΕΣ	18 ΜΗΝΕΣ
N	94	94	66	38
ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	9.9 ±1.7			
ΜΕΣΗ ΟΣΤΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	10.17±1.7			
BHI (SDS)				
N	69	55	31	19
BHI (SDS)	-0,75±1.25	-0.71±1.29	-1.17±1.14	-1.24±1.05
p-value		0.4	0.06	0.06
6M vs 12M		0.05		
12M vs 18M			0.4	
6M vs 18M			0.06	
MCI (SDS)				
N	25	39	35	19
MCI (SDS)	-0.87±1.19	-0.63±1.15	-0.49±1.29	-0.81±1.26
p-value		0.2	0.1	0.4
6M vs 12M		0.3		
12M vs 18M			0.2	
6m vs 18m			0.3	
BHI(SDS)/MCI(SDS)				
N	94	94	66	38
BHI/MCI (SDS)	-0.82±1.20	-0.68±1.23	-0.81±1.26	-1.0±1.16
p-value		0.2	0.5	0.2
6M vs 12M		0.3		
12M vs 18M			0.2	
6M vs 18M			0.07	

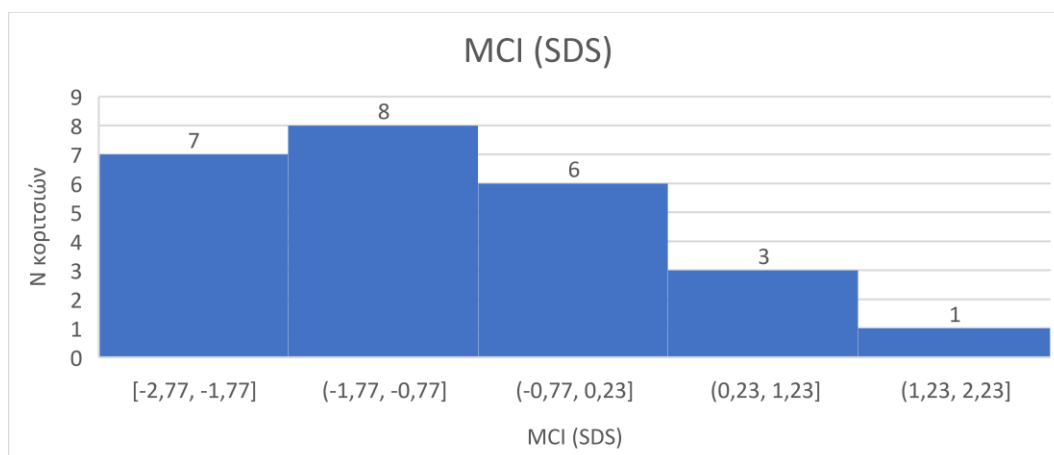
Πίνακας 2: Καταγραφή του πληθυσμού των κοριτσιών, της μέσης χρονολογικής και οστικής τους ηλικίας κατά την έναρξη της αγωγής αλλά και της εξέλιξης των δεικτών BHI (SDS), MCI (SDS) και BHI (SDS)/MCI (SDS) κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολείς αρωματάσης σε 6, 12 και 18 μήνες.

Επίσης διαπιστώθηκε ότι οι δείκτες BHI (SDS), MCI (SDS) και BHI (SDS)/ MCI (SDS) των κοριτσιών, κατά την έναρξη της θεραπείας δεν ακολουθούσαν την κανονική

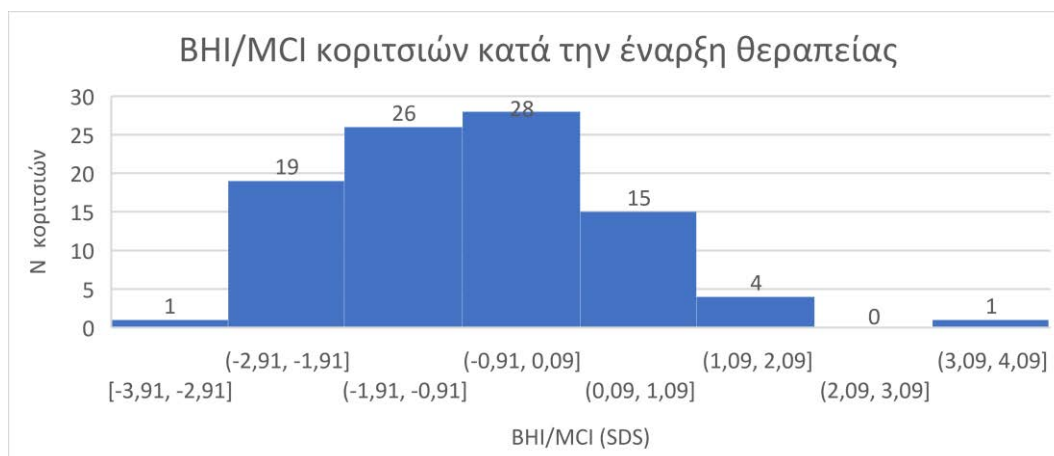
κατανομή (και υπήρχε κλίση προς τα αριστερά) όπως γίνεται φανερό από τα γραφήματα 4,5 και 6.



Γράφημα 4 : Ιστόγραμμα των τιμών BHI (SDS), στα κορίτσια κατά την έναρξη θεραπείας.



Γράφημα 5 : Ιστόγραμμα των τιμών BHI (SDS), στα κορίτσια κατά την έναρξη θεραπείας.



Γράφημα 6 : Ιστόγραμμα των τιμών BHI (SDS)/MCI (SDS), στα κορίτσια κατά την έναρξη θεραπείας.

Στον αρχικό πληθυσμό κοριτσιών πριν από την έναρξη θεραπείας, που αποτελούσαν από 94 παιδιά, συμπεριλαμβάνονταν 28 κορίτσια με πιθανή οστεοπενία (30% του αρχικού πληθυσμού) και 16 κορίτσια με πιθανή οστεοπόρωση (17% του αρχικού πληθυσμού) όπως προαναφέρθηκε στις ομάδες αυτές αλλά και σε όλα τα παιδιά λήφθηκαν τα απαραίτητα μέτρα ώστε να διατηρείται ο βέλτιστος μεταβολισμός ασβεστίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (τιμή παραθορμόνης (PTH) < 45 pg/ml και τιμή βιταμίνης D (vit D) > 30 ng/ml).

Τέλος, από την σύγκριση του ενιαίου δείκτη BHI (SDS)/MCI (SDS) ανάμεσα στα αγόρια και στα κορίτσια κατά την επίσκεψη 0 και κατά την επίσκεψη 3 προέκυψε πως στην επίσκεψη 0 η μέση τιμή του δείκτη BHI (SDS)/MCI (SDS) για τα αγόρια ήταν -0.92 ± 1.11 και για τα κορίτσια -0.82 ± 1.2 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.2$) και στην επίσκεψη 3 η μέση τιμή του δείκτη BHI (SDS)/MCI (SDS) για τα αγόρια ήταν -0.73 ± 1.08 και για τα κορίτσια -1.0 ± 1.16 και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.09$).

2.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη αφορά την μελέτη και την καταγραφή των δεικτών οστικής υγείας σε αγόρια και κορίτσια που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς της αρωματάσης για 18 μήνες με 6μηνη παρακολούθηση. Σχετικά με τον δείκτη BHI (SDS), παρατηρήθηκε μία σταθερότητα των τιμών του στον πληθυσμό των αγοριών και μία μείωση των τιμών του στον πληθυσμό των κοριτσιών, όμως καμία από τις διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Όσον αφορά τον δείκτη MCI (SDS) στον πληθυσμό των αγοριών, παρατηρήθηκε αύξηση των τιμών του και οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές όσον αφορά την εκτίμηση στους 12 και στους 18 μήνες σε σχέση με την πρώτη εκτίμηση πριν την έναρξη της θεραπείας, ενώ στον πληθυσμό των κοριτσιών παρουσίασε αύξηση των τιμών του στην εκτίμηση μετά το πρώτο και δεύτερο εξάμηνο αλλά στο τρίτο εξάμηνο παρατηρήθηκε πτώση των τιμών του, ωστόσο καμία από αυτές τις διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τέλος ενοποιήθηκαν τα δείγματα του πληθυσμού που μελετήθηκαν με τους επιμέρους δείκτες και βρέθηκε ότι ο δείκτης BHI (SDS)/MCI (SDS) στα αγόρια παρουσίασε αύξηση των τιμών του σε κάθε μία από τις εκτιμήσεις ανά εξάμηνο, χωρίς οι διαφορές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές, ενώ στα κορίτσια παρουσίασε αύξηση των τιμών του στο πρώτο εξάμηνο και μείωση στα

επόμενα 2 εξάμηνα χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Όσον αφορά στον ενιαίο δείκτη BHI (SDS)/MCI (SDS), από την σύγκρισή του ανάμεσα στους πληθυσμούς των αγοριών και των κοριτσιών κατά την έναρξη της θεραπείας αλλά και σε 18 μήνες μετά την έναρξη της, δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Από τα αποτελέσματα αυτά προκύπτει πως η χρήση των αναστολέων αρωματάσης δεν είχε σημαντική αρνητική ή θετική επίδραση στην οστική υγεία των παιδιών αυτών αφού δεν επηρέασε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τις τιμές των δεικτών εκτίμησης της οστικής τους υγείας.

Μία από τις αδυναμίες της μελέτης είναι ο μικρότερος πληθυσμός των κοριτσιών σε σχέση με αυτόν των αγοριών, ωστόσο η εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας με αναστολείς αρωματάσης σε πληθυσμούς παιδιών που περιλαμβάνουν και τα δύο φύλα, ειδικά με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ίσως να είναι η αφορμή για ευρεία χρήση της κατηγορίας αυτών των φαρμάκων τόσο σε αγόρια όσο και σε κορίτσια. Επίσης άλλη μία αδυναμία που αφορά τον σχεδιασμό είναι η σταδιακή μείωση των ποσοστών των παιδιών επί του αρχικού πληθυσμού, τα οποία λάμβαναν μέρος στις εκτιμήσεις των διαστημάτων 6, 12 και 18 μηνών. Ωστόσο, όσον αφορά τα αγόρια 43% του αρχικού πληθυσμού έφτασε ως το τελικό στάδιο της παρακολούθησης στους 18 μήνες και το αντίστοιχο ποσοστό για τα κορίτσια ήταν 40%. Το βασικό πλεονέκτημα της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας χρησιμοποιούνται οι δείκτες BHI και MCI, που αποτελούν μια απλή και γρήγορη μέθοδο αποτίμησης της οστικής υγείας, με έκθεση σε χαμηλά ποσοστά ακτινοβολίας.

Όπως συμβαίνει σε όλες τις φαρμακευτικές θεραπείες διαφόρων νοσημάτων και καταστάσεων, έτσι και στους αναστολείς αρωματάσης έχουν ανά καιρούς αναδυθεί ορισμένοι προβληματισμοί σε σχέση με τη χρήση τους και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούν λόγω της επίδρασής τους στην παραγωγή ορμονών. Οπότε πραγματοποιήθηκαν μελέτες στις οποίες αξιολογήθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών σε ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψιν πολλές παραμέτρους ασφαλείας. Σε ορισμένες εξ αυτών δόθηκε ιδιαίτερη σημασία στην μελέτη της οστικής πυκνότητας και βρέθηκε πως πιθανότατα η αγωγή αυτή δεν έχει σοβαρή επιβλαβή επίδραση στην οστική υγεία (67, 68)

Ένας από τους κύριους θεωρητικούς προβληματισμούς που αφορά τη χρήση της θεραπείας αυτής είναι η ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερανδρογοναιμίας και κατά

συνέπεια του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών στα κορίτσια αλλά και ζητημάτων γονιμότητας σε αγόρια και κορίτσια, λόγω των μεταβολών στο ορμονικό προφίλ τους (5). Ωστόσο έχει εκτιμηθεί από διάφορους μελετητές ότι οι μεταβολές που συμβαίνουν δεν επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την γονιμότητα στα αγόρια (42) αλλά και στα κορίτσια, ειδικά αν συγχωρηθούν με άλλες θεραπείες, όπως για παράδειγμα τα ανάλογα LHRH (21). Επίσης, η πρόσφατη πρόταση των αναστολέων της αρωματάσης ως θεραπεία της υπογονιμότητας στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, είναι ένα γεγονός που αποτελεί από μόνο του ένδειξη πως δεν επηρεάζεται αρνητικά η γονιμότητα των κοριτσιών (24). Επιπρόσθετα, έχει μελετηθεί και η χρήση τους ως θεραπεία της ανδρικής υπογονιμότητας και τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά (25).

Ένας ακόμα παράγοντας που είναι υπό μελέτη όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι η επίδραση τους στην μορφολογία των σπονδύλων. Κατά την μελέτη ενός πληθυσμού αγοριών με ιδιοπαθές κοντό ανάστημα στον οποίο ανήκαν αγόρια που λάμβαναν θεραπεία με λετροζόλη και αγόρια που λάμβαναν placebo για διάστημα 2 ετών, εντοπίστηκαν και αναφέρθηκαν συμπίεστικά κατάγματα με σφηνεοειδή παραμόρφωση των σπονδύλων και στις δύο ομάδες παιδιών, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους (69). Για την διερεύνηση της επίδρασης αυτής χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες, ώστε να διασαφηνιστεί αν και πως επιδρούν οι αναστολείς αρωματάσης στην μορφολογία των σπονδύλων με αποτέλεσμα την πρόκληση βλαβών και καταγμάτων.

Σημαντική είναι η μελέτη της επίδρασης των αναστολέων αρωματάσης στην υγεία και την πυκνότητα των οστών. Έχει βρεθεί πως τα οιστρογόνα παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στον τομέα αυτό, καθώς, όπως προέκυψε από την χορήγηση θεραπείας με οιστρογόνα σε έναν άνδρα με ανεπάρκεια της αρωματάσης, η θεραπεία υποκατάστασης ήταν υπεύθυνη για την βελτίωση της ήδη χαμηλής του οστικής πυκνότητας (70).

Το όλο και αυξανόμενο ενδιαφέρον γύρω από τον τομέα της οστικής υγείας των παιδιών βασίζεται στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας η οστική πυκνότητα αυξάνεται συνεχώς μέχρι να φτάσει στη μέγιστη τιμή της στην εφηβεία. Οπότε η χρονική περίοδος αυτή είναι ζωτικής σημασίας για την υγεία και την ποιότητα των οστών η οποία επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες και οι πρώιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις κατά την ηλικία αυτή είναι πολύ πιθανό να επηρεάσουν την μετέπειτα υγεία των παιδιών (71). Οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται με την διατροφή και ειδικά

με την περιεκτικότητα της σε ασβέστιο και βιταμίνη D, με την φυσική άσκηση αλλά και με διάφορες χρόνιες νόσους και την επίδραση τους στον τρόπο ζωής και στην υγεία των ασθενών αυτών (72). Η διατήρηση της οστικής πυκνότητας λοιπόν, βοηθά στην αποφυγή της οστεοπόρωσης, η οποία στον παιδιατρικό πληθυσμό ορίζεται ως μία κατάσταση με χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD) (Z-score <-2 για την ηλικία και το φύλο) αλλά απαιτεί και την παρουσία ιστορικού ενός κλινικά σημαντικού κατάγματος. Υπάρχουν δύο κατηγορίες της νόσου στα παιδιά, η πρωτοπαθής και η δευτεροπαθής. Η πρωτοπαθής είναι πιο σπάνια και σχετίζεται με γενετικές βλάβες που οδηγούν σε σκελετικές δυσμορφίες (73) ενώ η δευτεροπαθής είναι συχνότερη και οι πιο συχνές της αιτίες είναι χρόνιες συστηματικές φλεγμονώδεις νόσοι, νοσήματα δυσαπορρόφησης, ενδοκρινοπάθειες, νεοπλασματικές νόσοι αλλά και διάφορες φαρμακευτικές ουσίες (74).

Έτσι, ανά καιρούς έχουν γίνει διάφορες μελέτες που αφορούν την επίδραση της καταστολής της δράσης των οιστρογόνων μέσω των αναστολέων της αρωματάσης στην οστική πυκνότητα. Μία από αυτές, αφορούσε 33 αγόρια εφηβικής ηλικίας με ιδιοσυστατική καθυστέρηση της αύξησης και της εφηβείας, από τα οποία τα 10 δεν λάμβαναν καμία θεραπεία, τα 12 λάμβαναν τεστοστερόνη και placebo και τα 11 λάμβαναν τεστοστερόνη και λετροζόλη. Μετρήθηκε η οστική τους πυκνότητα (BMD) και βρέθηκε πως δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες που λάμβαναν και σε αυτές που δεν λάμβαναν θεραπεία με αναστολέα αρωματάσης μετά από ένα χρόνο. Ωστόσο προτάθηκε πως χρειάζεται να γίνουν μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων (68). Άλλη μία μελέτη περιλάμβανε 56 παιδιά με συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων, τα οποία λάμβαναν θεραπεία με υδροκορτιζόνη και χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, τα 25 παιδιά έλαβαν και αναστραζόλη ενώ τα 31 δεν έλαβαν. Εξετάστηκε η οστική τους πυκνότητα με DEXA και βρέθηκε πως η χορήγηση αναστραζόλης οδήγησε σε επιβράδυνση του ρυθμού αύξησης της οστικής ηλικίας, χωρίς να ασκεί ανεπιθύμητες δράσεις στην οστική πυκνότητα (67).

Με βάση τα συμπεράσματα και της παρούσας μελέτης ενισχύεται η άποψη πως η χορήγηση αναστολέων αρωματάσης και ιδίως αυτών της 3^{ης} γενιάς είναι ασφαλής για την οστική υγεία των παιδιών. Θεωρείται βασική προϋπόθεση να βελτιστοποιείται ο μεταβολισμός ασβεστίου, αν είναι δυνατόν πριν αλλά και κατά τη διάρκεια της θεραπείας (επαρκής διατροφική πρόσληψη ασβεστίου, τιμή vit D > 30 ng/ml και PTH

< 45 pg/ml, με βέλτιστες τιμές 15-35 pg/ml-επίπεδα που προάγουν την οστική επιμετάλλωση), καθώς υπήρχε τάση μείωσης του ενιαίου δείκτη BHI (SDS)/ MCI (SDS) στα κορίτσια κατά την εκτίμηση μετά από 12 και 18 μήνες θεραπεία (η οποία ήταν μη στατιστικά σημαντική με $p=0.5$ και $p=0.2$ αντίστοιχα κάθε επίσκεψης με την επίσκεψη 0).

Συμπερασματικά, η χορήγηση αναστολέων αρωματάσης σε αγόρια και κορίτσια με πρόωμη ήβη και χαμηλό προβλεπόμενο ανάστημα ενηλίκου, ιδιοπαθές κοντό ανάστημα, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, συγγενή υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων και γυναικομαστία με σκοπό την αύξηση του τελικού αναστήματος ενηλίκου σε διάστημα 18 μηνών, ήταν ασφαλής για την οστική τους υγεία, όπως κρίθηκε από την αξιολόγηση της οστικής τους πυκνότητας, μέσω των δεικτών BHI και MCI, με την προϋπόθεση της βέλτιστης ρύθμισης του μεταβολισμού του ασβεστίου. Περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερους αριθμούς παιδιών αλλά και σε βάθος χρόνου μετά την διακοπή της χρήσης των αναστολέων αρωματάσης απαιτούνται για μια πιο ολοκληρωμένη αποτίμηση.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Miller WL, Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocrine Reviews*. 2011;32(1):81–151.
2. Linardi A, Damiani D, Longui CA. The use of aromatase inhibitors in boys with short stature: what to know before prescribing? *Archives of Endocrinology and Metabolism* 2017;61.
3. Durval Damiani DD. Pharmacological management of children with short stature: the role of aromatase inhibitors. *Jornal de Pediatria*. 2007;83(5).
4. Saranya Chumsri TH, Ting Bao, Gauri Sabnis, and Angela Brodie. Aromatase, Aromatase Inhibitors, and Breast Cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2011;125(1-2):13-22.
5. Geffner ME. Aromatase Inhibitors to Augment Height: Continued Caution and Study Required. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2009;1(6):256-61.
6. Jan M Wit MH, Susan B Nunez. Aromatase inhibitors in pediatrics. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;8(3):135-47.
7. Börjesson A.E. LMK, Windahl S.H. et al. . The role of estrogen receptor α in the regulation of bone and growth plate cartilage. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013;70:4023–37.
8. Nilsson Ola MR, De Luca Francesco, Phillip Moshe, Baron Jeffrey. *Endocrine Regulation of the Growth Plate Hormone Research*. 2005;64(4):157-65.
9. Nelly Murras, Judith Ross, Veronica Meric. Management of Growth Disorders in Puberty: GH, GnRHa, and Aromatase Inhibitors: A Clinical Review. *Endocrine Reviews*. 2023;44(1):1-13.
10. M M Grumbach RJA. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(12):4677-94.
11. E P Smith JB, G R Frank, H Takahashi, R M Cohen, B Specker, T C Williams, D B Lubahn, K S Korach. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *The New England journal of medicine*. 1994;331(16):1056-61.
12. A Morishima MMG, E R Simpson, C Fisher, K Qin. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(12):3689-98.
13. C Carani KQ, M Simoni, M Faustini-Fustini, S Serpente, J Boyd, K S Korach, E R Simpson. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *The New England journal of medicine*. 1997;337(2):91-5.
14. Dimitrios T Papadimitriou, Eleni Dermitzaki, Maria Papagianni, Kleanthis Kleanthous, Anastasios Papadimitriou, George Mastorakos. Anastrozole Improves Near Adult Height in Boys With Compromised Height Potential, as Monotherapy or in Combination With a GnRH Analogue. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(1):A673.
15. Sanna Wickman, Ilkka Sipilä, Carina Ankarberg-Lindgren, Ensio Norjavaara, Dr Leo Dunkel. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2001;357(9270):1743-8.
16. Matti Hero EN, Leo Dunke. Inhibition of Estrogen Biosynthesis with a Potent Aromatase Inhibitor Increases Predicted Adult Height in Boys with Idiopathic Short Stature: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90:6396-402.
17. Nelly Murras LGdP, Helen Y Hsiang, Paul Desrosiers, Robert Rapaport, I David Schwartz, Karen Oerter Klein, Ravinder J Singh, Anna Miyamoto, Kim Bishop. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a

randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(3):823-31.

18. Stéphanie Eyssette-Guerreau GP, Ariane Sultan, Martine Le Merrer, Charles Sultan, Michel Polak. Effectiveness of anastrozole and cyproterone acetate in two brothers with familial male precocious puberty. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*. 2008;21(10):995-1002.

19. Paul V Plourde EOR, Hann-Chang Jou, Paul E Desrochers, Stephen D Rubin, Barry B Bercu, Frank B Diamond Jr, Philippe F Backeljauw. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(9):4428-33.

20. Andrea Estrada AMB, Beth A Brillante , Lori C Guthrie , Rachel I Gafni , Michael T Collins Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *European journal of endocrinology*. 2016;175(5):477-83.

21. D. T. Papadimitriou ED, M. Papagianni, G. Papaioannou, V. Papaevangelou & A. Papadimitriou Anastrozole plus leuporelin in early maturing girls with compromised growth: the "GAIL" study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39:439-46.

22. Dimitrios T. Papadimitriou ED, Panagiotis Christopoulos, Sarantis Livadas, Ioanna N. Grivea, George Mastorakos. Anastrozole monotherapy further improves near-adult height after the initial combined treatment with leuporelin and anastrozole in early-maturing girls with compromised growth prediction: results from the second phase of the GAIL study. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15.

23. Wang Xi JM, Shuying Li , Yaling Zhao , Min Nie , Bingqing Yu , Yinjie Gao , Lin Lu , Xueyan Wu Aromatase Inhibitor Increases the Height of Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2020;26(9):997-1002.

24. Richard S Legro RGB, Michael P Diamond, Christos Coutifaris, William D Schlaff, Peter Casson, Gregory M Christman, Hao Huang, Qingshang Yan, Ruben Alvero, Daniel J Haisenleder, Kurt T Barnhart, G Wright Bates, Rebecca Usadi, Scott Lucidi, Valerie Baker, J C Trussell, Stephen A Krawetz, Peter Snyder, Dana Ohi, Nanette Santoro, Esther Eisenberg, Heping Zhang. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*. 2014;371(2):119-29.

25. Francesco Del Giudice GMB, Ettore De Berardinis , Isabella Sperduti , Matteo Ferro , Martina Maggi , Martin S Gross , Alessandro Sciarra , Michael L Eisenberg A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. *Asian Journal of Andrology*. 2020;22(4):360-7.

26. Cornelius J Fernandez ECC, Joseph M Pappachan. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism – Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *European Endocrinology*. 2019;15(2):83-90.

27. Ashraf T. Soliman VDS. An approach to constitutional delay of growth and puberty. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(5):698-705.

28. Karoliina Wehkalampi EW, Tiina Laine, Aarno Palotie, Leo Dunkel. Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(3):723-8.

29. Sükran Poyrazoğlu HG, Feyza Darendeliler, Nurçin Saka, Rüveyde Bundak, Firdevs Baş. Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*. 2005;18(2):171-9.

30. J Bryant 1 LB, C B Cave, R Milne. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007;18(3).

31. Stefania Pedicelli EP, Enrica Violi, Stefano Cianfarani. Controversies in the Definition and Treatment of Idiopathic Short Stature (ISS). *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2009;1(3):105-15.
32. ANDREA GIUSTINA JDV. Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human. *Endocrine Reviews*. 1998;19(6):717-97.
33. Chiara Mameli LG, Massimiliano Orso, Valeria Calcaterra, Malgorzata Gabriela Wasniewska, Tommaso Aversa, Simona Granato, Pietro Bruschini, Daniela d'Angela, Federico Spandonaro, Barbara Polistena & Gianvincenzo Zuccotti Epidemiology of growth hormone deficiency in children and adolescents: a systematic review. *Endocrine*. 2024.
34. Adda Grimberg SAD, Constantin Polychronakos, David B. Allen; Laurie E. Cohen, Jose Bernardo Quintos, Wilma C. Rossi; Chris Feudtner, Mohammad Hassan Murad, . Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency hormone Research in Paediatrics. 2016;86(6):361-97.
35. Edward O Reiter EN. Testotoxicosis: current viewpoint. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2005;3(2):77-86.
36. Anne M Lenz DS, Erica A Eugster, Samar Rahhal, John S Fuqua, Ora H Pescovitz, Katherine A Lewis. Bicalutamide and third-generation aromatase inhibitors in testotoxicosis. *Pediatrics*. 2010;126(3):e728-33.
37. Derek V. Henley NL, Kenneth S. Korach, Clifford A. Bloch. Prepubertal Gynecomastia Linked to Lavender and Tea Tree Oils. *The New England journal of medicine*. 2007;356(4):479-85.
38. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocrine Related Cancer*. 1999;6(2):315-24.
39. Neslihan Cuhaci SBP, Berna Evranos, Reyhan Ersoy, and Bekir Cakir. Gynecomastia: Clinical evaluation and management. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2014;18(2):150-8.
40. G. Binder DII, A. Dufke, M. Wabitsch, R. Schweizer, M. B. Ranke, M. Schmidt. Dominant Transmission of Prepubertal Gynecomastia Due to Serum Estrone Excess: Hormonal, Biochemical, and Genetic Analysis in a Large Kindred. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):484-92.
41. Hervé Lefevre CB, Najiba Lahlou, Catherine Adamsbaum, Pierre Bougnères, Jean-Claude Carel. Prepubertal gynecomastia in Peutz-Jeghers syndrome: incomplete penetrance in a familial case and management with an aromatase inhibitor. *European journal of endocrinology*. 2006;154(2):221-7.
42. Dunkel L. Use of aromatase inhibitors to increase final height. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2006;254-255:207-16.
43. Penelope P. Feuille MD, Carol M. Foster, M.D., Ora H. Pescovitz, M.D., Karen D. Hench, R.N., Thomas Shawker, M.D., Andrew Dwyer, M.D., James D. Malley, Ph.D., Kevin Barnes, B.S., D. Lynn Loriaux, M.D., Ph.D., and Gordon B. Cutler, Jr., M.D. Treatment of Precocious Puberty in the McCune–Albright Syndrome with the Aromatase Inhibitor Testolactone. *The New England journal of medicine*. 1986;315:1115-9.
44. Susan B. Nunez KC, Gordon B. Cutler, Jr., Janet Jones, Penelope P. Feuille. Lack of Efficacy of Fadrozole in Treating Precocious Puberty in Girls with the McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(12):5730-3.
45. Roth C FC, Zappel H , Albers N. Effective aromatase inhibition by anastrozole in a patient with gonadotropin-independent precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*. 2002;15(3):945-8.
46. P Feuille DM, E W Leschek and G B Cutler Jr. Use of aromatase inhibitors in

- precocious puberty. *Endocrine Related Cancer*. 1999;6:303-6.
47. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(2):193-208.
 48. Selim Kurtoğlu NH. Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia in Childhood. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017;9(1):1-7.
 49. Chamila Balagamage TC, Jan Idkowiak, Nils Krone, Ruth Krone Use of Aromatase inhibitors to improve height outcomes in children with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *ESPE Abstracts* 2023;97.
 50. Hokken-Koelega WJGACS. Aromatase Inhibitor as Treatment for Severely Advanced Bone Age in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Case Report *Hormone Research in Paediatrics*. 2019;92(3):209-13.
 51. Cyrus Cooper EMD, Herbert GM Leufkens, Nicholas Bishop, Tjeerd P van Staa. Epidemiology of Childhood Fractures in Britain: A Study Using the General Practice Research Database. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004;19(12):1976-81.
 52. Sundeep Khosla, L. Joseph Melton. Mark B. Dekutoski, et al. Incidence of Childhood Distal Forearm Fractures Over 30 Years
A Population-Based Study. *JAMA*. 2003;290(11):1479-85.
 53. Adams JE. Bone Densitometry in Children. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2016;20(03):254-68.
 54. Michael M. Schündeln LM, Jens J. Bauer, Pia K. Hauffa, Bernd Schweiger, Dagmar Führer-Sakel, Harald Lahner, Thorsten D. Poeppel, Cordula Kiewert, Berthold P. Hauffa, Corinna Grasmann. A Piece of the Puzzle: The Bone Health Index of the BoneXpert Software Reflects Cortical Bone Mineral Density in Pediatric and Adolescent Patients. *PLOS ONE*. 2016;11(3).
 55. Katherine N Haseltine TC, Pinar J Smith, Justin T Jacob, John P Bilezikian, Azeez Farooki. Bone Mineral Density: Clinical Relevance and Quantitative Assessment. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021;62(4):446-54.
 56. Nicola J. Crabtree AA, Laura K. Bachrach, Mary Fewtrell, Ghada El-Hajj Fuleihan, Heidi H. KecsKemethy, Maciej Jaworski, Catherine M. Gordon Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Interpretation and Reporting in Children and Adolescents: The Revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013;17(2):225-42.
 57. Laura K. Bachrach INS. Bone Densitometry in Children and Adolescents *Pediatrics*. 2011;127(11):189-94.
 58. Nick Bishop PB, Jon Burnham, Rolando Cimaz, Justin Davies, Mary Fewtrell, Wolfgang Hogler, Kathy Kennedy, Outi Mäkitie, Zulf Mughal, Nick Shaw, Maria Vogiatzi, Kate Ward, Maria Luisa Bianchi Dual-Energy X-ray Absorptiometry Assessment in Children and Adolescents with Diseases that May Affect the Skeleton: The 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*. 2008;11(1):29-42.
 59. C.M Neu FM, F Rauch, A Merkel, E Schoenau. Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: a study using peripheral quantitative computed tomography. *Bone*. 2001;28(2):227-32.
 60. Babette Zemel SB, Teresa Binkley, Gaele Ducher, Heather Macdonald, Heather McKay, Laurie Moyer-Mileur, John Shepherd, Bonny Specker, Kate Ward, Didier Hans Peripheral Quantitative Computed Tomography in Children and Adolescents: The 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*. 2008;11(59-74).
 61. Gluer CC, Wu, C.Y., Jergas, M. et al. Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcified Tissue International*. 1994;55:46-52.
 62. Baroncelli GI. Quantitative Ultrasound Methods to Assess Bone Mineral Status in Children: Technical Characteristics, Performance, and Clinical Application. *Pediatric Research*. 2008;63:220-8.

63. Joan M. Lappe MRS, K. Michael Davies , Shelly Barber , Robert R. Recker A Prospective Study of Quantitative Ultrasound in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Densitometry*. 2000;3(2):167-75.
64. Vid Prijatelj OG, André G. Uitterlinden , Eppo B. Wolvius , Fernando Rivadeneira , Carolina Medina-Gomez. Bone health index in the assessment of bone health: The Generation R Study. *Bone*. 2024;182.
65. L Hyldstrup SPN. Metacarpal index by digital X-ray radiogrammetry: normative reference values and comparison with dual X-ray absorptiometry. *Journal of Clinical Densitometry*. 2001;4(4):299-306.
66. Nielsen SP. The Metacarpal Index Revisited: A Brief Overview. *Journal of Clinical Densitometry*. 2001;4(3):199-207.
67. Alyssa Halper BS, James S Hodges , Donald R Dengel , Anna Petryk , Kyriakie Sarafoglou Use of an aromatase inhibitor in children with congenital adrenal hyperplasia: Impact of anastrozole on bone mineral density and visceral adipose tissue. *Clinical Endocrinology*. 2019;91(1):124-30.
68. Sanna Wickman EK, Leo Dunkel. Effects of suppression of estrogen action by the p450 aromatase inhibitor letrozole on bone mineral density and bone turnover in pubertal boys. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(8):3785-93.
69. Matti Hero OM, Heikki Kröger, Elina Nousiainen, Sanna Toiviainen-Salo, Leo Dunkel. Impact of aromatase inhibitor therapy on bone turnover, cortical bone growth and vertebral morphology in pre- and peripubertal boys with idiopathic short stature. *Hormone Research*. 2009;71(5):290-7.
70. John P. Bilezikian, Akira Morishima, Jennifer Bell, Melvin M. Grumbach, . Increased Bone Mass as a Result of Estrogen Therapy in a Man with Aromatase Deficiency. *The New England journal of medicine*. 1998;339(9).
71. Hanafy NM, LAE, SMA, SIAE-R. Bone mineral density and risk factors of osteoporosis in children. *The Egyptian Rheumatologist*. 2022;44:257-60.
72. Paola Pisani MDR, Francesco Conversano , Ernesto Casciaro , Marco Di Paola , Eugenio Quarta , Maurizio Muratore , Sergio Casciaro. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World Journal of Orthopedics*. 2016;7(3):171-81.
73. Stefano Stagi LC, Salvatore Seminara, Maurizio de Martino & Maria Luisa Brandi. The ever-expanding conundrum of primary osteoporosis: aetiopathogenesis, diagnosis, and treatment. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014;40.
74. Chiara Maggioli SS. Bone modeling, remodeling, and skeletal health in children and adolescents: mineral accrual, assessment and treatment. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2017;22:1-5.