DOI: 10.22034/yafteh.28.1.58

Yafteh
Volume 28, Issue 1, 2026

Research Article

The Association Between Bone Age at the Initiation of Letrozole Therapy and the Magnitude of Height Gain in Boys with Idiopathic Short Stature

Fatemeh Izadi[1], Farzaneh Rohani[2,3], Davoud Amirkashani[1*], Mahdi Vafadar[1]

1. Hazret Ali Asghar (AS) Clinical Research Development Center, Department of Pediatrics, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Iran University of Medical Sciences, Pediatric Growth and Development Research Center, Endocrinology and Metabolism Research Institute, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Hazrat Ali Asghar (AS) Children's Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

***Corresponding author:** Davoud Amirkashani, Hazret Ali Asghar (AS) Clinical Research Development Center, Department of Pediatrics, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Email: damirkashani58@gmail.com

How to Cite this Article:
Izadi F, Rohani F, Amirkashani D, Vafadar M. The Association Between Bone Age at the Initiation of Letrozole Therapy and the Magnitude of Height Gain in Boys with Idiopathic Short Stature. Yafteh. 2026;28(1):58-66.

Received: February 11, 2026
Revised: April 24, 2026
Accepted: May 04, 2026

Keywords:
Bone Age
Idiopathic Short Stature
Letrozole

Abstract

Background: Idiopathic short stature and its treatment pose major challenges in pediatric endocrinology. One of the treatments used is letrozole, and despite the high prevalence of idiopathic short stature, there is no specific treatment protocol for this condition. Therefore, this study aimed to investigate the effect of bone age at the start of letrozole treatment on the rate of height gain in boys with idiopathic short stature.

Materials and Methods: This retrospective cohort study was conducted in 1404 at two pediatric endocrinology centers in Tehran and reviewed the records of patients with idiopathic short stature. Sampling was census-based, and data from patients eligible for the study were extracted from their records and entered into Stata (version 17) for analysis.

Results: The optimal bone age breakpoint was determined to be 13.7 years. Before this point, each unit increase in bone age was associated with a 5.7-unit decrease in growth rate ($\beta = -5.7$). After this point, each unit increase in bone age was associated with a 7.38-unit decrease in growth rate, and the intervention lost its relative effectiveness ($\beta = -7.38$).

Conclusion: Letrozole is more effective for treating boys with idiopathic short stature when their bone age is less than 13.7 years. This can help in determining the appropriate treatment protocol and reducing the incidence of unwanted drug side effects.

Copyright © 2026 The Author(s); Published by Lorestan University of Medical Sciences.

This is an open-access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/), which permits others to copy and redistribute material just in non-commercial usages, provided the original work is properly cited.

یافتـــه
دوره ۲۸، شماره ۱، بهار ۱۴۰۵

DOI: 10.22034/yafteh.28.1.58

مقاله پژوهشی

ارتباط بین سن استخوانی در زمان شروع درمان با لتروزول، بر میزان افزایش رشد قدی در پسران با کوتاهی قد ایدیوپاتیک

فاطمه ایزدی[۱]، فرزانه روحانی[۲،۳]، داوود میرکاشانی[*۱]، مهدی وفادار[۱]

۱- مرکز توسعه تحقیقات بالینی حضرت علی‌اصغر (ع)، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲- تحقیقات رشد و تکامل کودکان، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳- بخش غدد درون‌ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر (ع)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

[*]**نویسنده مسئول:** داوود میرکاشانی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی حضرت علی‌اصغر (ع)، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. ایمیل: damirkashani58@gmail.com

استناد: ایزدی، فاطمه؛ روحانی، فرزانه؛ میرکاشانی، داوود؛ وفادار، مهدی. ارتباط بین سن استخوانی در زمان شروع درمان با لتروزول، بر میزان افزایش رشد قدی در پسران با کوتاهی قد ایدیوپاتیک. یافته. دوره ۲۸، شماره ۱، بهار ۱۴۰۵.

تاریخ دریافت : ۲۲/ ۱۱/ ۱۴۰۴
تاریخ ویرایش: ۴/ ۲/ ۱۴۰۵
تاریخ پذیرش: ۱۴/ ۲/ ۱۴۰۵

واژگان کلیدی:
کوتاهی قد ایدیوپاتیک،
لتروزول
سن استخوانی

چکیده

مقدمه : کوتاهی قد ایدیوپاتیک و درمان آن از چالش‌های عمده در اندوکرینولوژی کودکان است. یکی از درمان‌های به کار رفته لتروزول است که علی رغم شیوع بالای کوتاهی قد ایدیوپاتیک، پروتکل درمانی مشخصی برای این درمان وجود ندارد، لذا این مطالعه با هدف بررسی ارتباط سن استخوانی هنگام شروع درمان با لتروزول، با میزان افزایش قد در پسران با کوتاه قدی ایدیوپاتیک انجام شد. این مقاله بر گرفته از پایان نامه دوره دستیاری فوق تخصصی بیماری‌های غدد و متابولیسم کودکان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کوهورت گذشته نگردر سال ۱۴۰۴ در دو مرکز تخصصی غدد کودکان در شهر تهران و با بررسی پرونده‌های بیماران مبتلا به کوتاهی قد ایدیوپاتیک، انجام شد. نمونه گیری بصورت سرشماری بوده و داده‌های بیمارانی واجد شرایط ورود به مطالعه، پس از استخراج از پرونده‌ها در نرم‌افزار STATA نسخه ۱۷ وارد و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نقطه شکست بهینه در سن استخوانی ۱۳/۷ سال تعیین شد. پیش از این نقطه، هر واحد افزایش در سن استخوانی با کاهش ۵/۷ واحد (β=-۵/۷) و پس از این نقطه، هر واحد افزایش در سن استخوانی با کاهش ۷/۳۸ واحد در در میزان رشد همراه بوده و مداخله به صورت نسبی تاثیرگذاری خود را از دست داد (β=-۷/۳۸).

بحث و نتیجه گیری: لتروزول در سن استخوانی کمتر از ۱۳/۷ سال در درمان پسران با کوتاهی قد ایدیوپاتیک موثرتر است و این می تواند درتعیین پروتکل درمانی مناسب و کاهش بروز عوارض دارویی ناخواسته کمک کننده باشد.

Copyright © 2026 The Author(s); Published by Lorestan University of Medical Sciences.

This is an open-access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/), which permits others to copy and redistribute material just in non-commercial usages, provided the original work is properly cited.

مقدمه

مفهوم «کوتاهی قد» از اوایل قرن بیستم به‌عنوان یکی از شاخص‌های بالینی سلامت رشد در کودکان شناخته شد، که می تواند به علل مختلف از جمله کمبود هورمون رشد، هیپوتیروئیدی، بیماری‌های مزمن یا سندرم‌های ژنتیکی و یا بدون علت مشخص یا ایدیوپاتیک (Idiopathic Short Stature) باشد (۱،۲). کوتاهی قد ایدیوپاتیک به حالتی گفته می‌شود که در آن قد کودک کمتر از ۲ انحراف معیار از میانگین برای سن و جنس باشد، سطح ترشح هورمون رشد و IGF-1 طبیعی باشد و هیچ علت ژنتیکی، تغذیه‌ای یا سیستمیک قابل‌شناسایی وجود نداشته باشد (۳). این تعریف شامل کودکان با تاخیر سرشتی رشد و بلوغ، کوتاه قدی ژنتیکی و کودکان کوتاه قدی که تاخیر بلوغ ندارند و قدشان متناسب با قد والدینشان نمی‌باشد، می شود (٤). در این بیماران، سرعت رشد سالانه معمولاً پایین‌تر از صدک پنجم طبیعی (حدود ٤ تا ٥ سانتی‌متر در سال) است (٥).

تشخیص کوتاهی قد ایدیوپاتیک یک فرآیند چندمرحله‌ای و مبتنی بر حذف است. این فرآیند باید با ارزیابی بالینی دقیق، بررسی‌های آزمایشگاهی هدفمند و در صورت لزوم مطالعات ژنتیکی انجام شود. ارزیابی آکسولوژیک اهمیت اساسی دارد. سرعت رشد سالانه کمتر از ٤ سانتی‌متر در سال نشانه‌ای از اختلال رشد فعال است (٦). درمان استاندارد در حال حاضر، استفاده از هورمون رشد نوترکیب انسانی (rhGH) است که پس از کنار گذاشتن علل پاتولوژیک، به‌عنوان درمان اصلی در این بیماران توصیه می‌شود. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که درمان با rhGH منجر به افزایش معنی‌دار سرعت رشد و قد نهایی نسبت به مقادیر پیش‌بینی‌شده می‌شود (۲،۷).

در سال‌های اخیر، داروهای مهارکننده آروماتاز (AIs) مانند لتروزول و آناستروزول به‌عنوان درمان کمکی در بیماران با بلوغ استخوانی پیشرفته یا پاسخ ناکافی به GH معرفی شده‌اند. این داروها با مهار تبدیل آندروژن به استروژن، از بسته‌شدن زودرس صفحات رشد جلوگیری کرده و زمان بیشتری برای رشد قدی فراهم می‌کنند (۸). شواهد موجود نشان می‌دهد که تجویز ترکیبی مهارکننده آروماتاز با GH نسبت به درمان منفرد با GH، منجر به افزایش بیشتر در سرعت رشد و قد نهایی می‌شود (۹،۱۰). پایش دقیق بیماران در طول درمان الزامی‌است. کنترل سطح IGF-1، ارزیابی تراکم استخوان، بررسی قند خون و عملکرد تیروئید باید به‌صورت دوره‌ای انجام شود. عوارض گزارش‌شده در درمان GH شامل احتباس مایع، افزایش مقاومت به انسولین و در موارد نادر، افزایش فشار داخل جمجمه است که اغلب خفیف و برگشت‌پذیر می‌باشند. مهارکننده‌های آروماتاز نیز ممکن است سبب تغییرات خفیف در پروفایل چربی و تراکم استخوان شوند، ولی شواهد اخیر بروز عارضه جدی استخوانی را تأیید نکرده‌اند (۱۱،۱۲). به‌طور کلی، رویکرد درمانی ISS باید متناسب با ویژگی‌های بالینی هر بیمار، مرحله بلوغ، و تمایل خانواده انتخاب شود. درمان زودهنگام در دوران قبل از بلوغ و پایش منظم رشد در حین درمان، بیشترین احتمال موفقیت را در افزایش قد نهایی فراهم می‌کند (۱۳). در پسران مبتلا به کوتاهی قد ایدیوپاتیک، لتروزول با هدف کاهش سطح استروژن و جلوگیری از بسته شدن زودرس صفحات رشد به کار می‌رود. مطالعات بالینی متعدد نشان داده‌اند که درمان با لتروزول منجر به افزایش قد نهایی و کاهش سرعت پیشرفت سن استخوانی می‌شود، بدون اینکه اثر منفی قابل‌توجهی بر عملکرد متابولیک یا استخوانی داشته باشد (۱۵، ١٤).

پیش‌آگهی کوتاهی قد ایدیوپاتیک به مجموعه‌ای از عوامل ژنتیکی، محیطی و درمانی وابسته است و میزان پاسخ به درمان در بیماران مختلف متفاوت می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که اغلب بیماران مبتلا به ISS در صورت تشخیص زودهنگام و شروع درمان در سنین پیش از بلوغ، می‌توانند به قد نهایی در محدوده طبیعی یا نزدیک به هدف ژنتیکی خود دست یابند (۱۰، ١٦).

کوتاهی قد ایدیوپاتیک یکی از شایع‌ترین علل مراجعه کودکان به کلینیک‌های غدد درون‌ریز است و از نظر بهداشت عمومی، بار اقتصادی و اجتماعی قابل‌توجهی دارد. برآوردهای جهانی نشان می‌دهد که حدود ۲ تا ۳ درصد از جمعیت کودکان و نوجوانان دارای قد کمتر از ۲ انحراف معیار پایین‌تر از میانگین برای سن و جنس هستند، که حدود ٦٠ تا ٨٠ درصد از این موارد در گروه ISS قرار می‌گیرند و درمان آن یکی از چالش‌های عمده در اندوکرینولوژی کودکان به شمار می‌رود (۸، ۲). درمان استاندارد موجود بر پایه استفاده از هورمون رشد است که در همه موارد قادر به افزایش معنی‌دار قد نهایی نیست و اثربخشی آن در برخی بیماران محدود گزارش شده است (۱۵، ۱۷). داده‌های موجود درباره اثربخشی واقعی لتروزول بر قد نهایی در مطالعات طولانی‌مدت هنوز محدود و گاه متناقض است. برخی پژوهش‌ها بهبود قابل‌توجه در قد نهایی را گزارش کرده‌اند، در حالی که برخی دیگر تفاوت معنی‌داری میان گروه دریافت‌کننده دارو و شاهد نشان نداده‌اند (۱۰، ۱۸). از سوی دیگر، اغلب مطالعات پیشین بر جمعیت‌های کوچک، دوره‌های درمانی کوتاه‌مدت یا مراحل متفاوت بلوغ استخوانی انجام شده‌اند و نتایج به‌دست‌آمده قابلیت تعمیم به همه گروه‌های سنی یا نژادی را ندارند. در ایران نیز، با وجود شیوع بالای موارد کوتاهی قد با علت نامشخص، داده‌های بومی و ساختارمند

درباره تأثیر لتروزول بر رشد قدی و روند بلوغ استخوانی در جمعیت پسران ایرانی بسیار محدود است. این خلأ پژوهشی موجب می‌شود که پروتکل درمانی مشخصی برای استفاده از لتروزول در ISS وجود نداشته باشد و تصمیم‌گیری بالینی عمدتاً بر اساس تجربه و شواهد خارجی انجام شود (۱۹). بنابراین، انجام مطالعه‌ای دقیق و مبتنی بر شواهد در زمینه بررسی اثربخشی لتروزول در افزایش قد نهایی و تأخیر بلوغ استخوانی در پسران مبتلا به کوتاهی قد ایدیوپاتیک و همچنین تعریف سن استخوانی مناسب برای شروع درمان از اهمیت علمی و بالینی بالایی برخوردار است و می تواند به انتخاب گزینه‌های درمانی مناسب با لتروزول کمک نموده و از هزینه‌های درمانی نابجا و یا افزایش احتمال بروز عوارض ناخواسته دارویی، ناشی از استفاده بی مورد از دارو جلوگیری کند. نتایج چنین مطالعه‌ای می‌تواند در تعیین ارزش درمانی و ایمنی دارو در جمعیت بومی، تدوین دستورالعمل‌های درمانی مناسب، و بهبود کیفیت زندگی بیماران نقش مؤثری داشته باشد. با توجه به همه موارد ذکر شده، تصمیم گرفتیم که در این مطالعه به بررسی ارتباط سن استخوانی هنگام شروع درمان با لتروزول، با میزان افزایش قد در پسران با کوتاه قدی ایدیوپاتیک بپردازیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کوهورت گذشته نگر پس از کسب کد اخلاق رسمی، پس از تصویب در سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی وزارت بهداشت آغاز شد (IR.IUMS.FMD.REC.1404.194). مطالعه در سال ۱٤۰٤ و در دو مرکز تخصصی غدد کودکان در تهران شامل درمانگاه غدد بیمارستان حضرت علی‌اصغر (ع) و درمانگاه غدد بیمارستان فیروزآبادی با بررسی داده‌های بیماران مربوط به دوره‌ی زمانی سال‌های ۲۰۲۰ تا ۲۰۲٤ میلادی (۱۳۹۹ تا ۱٤۰۳ هجری شمسی) انجام شد. جامعه آماری این پژوهش شامل تمامی پسران نوجوان مبتلا به کوتاهی قد ایدیوپاتیک بود که در بازه زمانی سال‌های ۲۰۲۰ تا ۲۰۲٤ میلادی به یکی از دو مرکز فوق تخصصی غدد کودکان، یعنی بیمارستان حضرت علی‌اصغر (ع) و بیمارستان فیروزآبادی در تهران، مراجعه داشتند. نمونه¬گیری به صورت سرشماری انجام شد.

در گام نخست، فهرست بیماران واجد شرایط از آرشیو پرونده‌های پزشکی استخراج گردید. سپس پرونده‌ها از نظر کامل بودن داده‌های بالینی و انطباق با معیارهای ورود و خروج ارزیابی شدند. در صورت داشتن معیارهای ورود به مطالعه (جنس مذکر، سن تقویمی ۱۱ تا ۱٦سال، تشخیص کوتاه قدی ایدیوپاتیک [قد بیش از دو انحراف معیار کمتر از قد متوسط برای سن و جنس و یا بیمارانی با قد بیش از یک ونیم انحراف معیار پایین تر از میانگین قدی برای سن و جنس و سرعت رشد سالانه کمتر از یک ونیم انحراف معیاردریک فالوآپ دو ساله که تمام بررسی‌های انجام شده جهت تعیین علت اختلال رشد در ایشان نرمال بوده ولی قد پیش بینی شده بزرگسالی ایشان بیش از دو انحراف معیار از میانگین قد والدین کوتاه تر بود]، سن استخوانی کمتر از ۱٦ سال، اطلاعات لازم [سن تقویمی در زمان شروع درمان و در زمان مراجعات بعدی، قد پایه، قد متوسط والدین (میانگین قد والدین +۸/۵ سانتی متر]، قد پایه، سن استخوانی بر اساس روش Greulich و Pyle، مرحله بلوغ طبق طبقه‌بندی Tanner، قد نهایی، قد پیش‌بینی‌شده، نمره انحراف معیار قد

$$SDS = (\text{Measured height} - \text{Mean height for age}) \div \text{standard deviation for age and sex}$$

مدت درمان با لتروزول، مدت درمان با لتروزول و هورمون رشد) از پرونده‌ها استخراج و در چک لیست¬های مربوطه ثبت گردید. در صورت داشتن هریک از معیارهای خروج از مطالعه (عدم شروع بلوغ جنسی [حجم بیضه کمتر از ٤ سی سی]، تست هورمون رشد مختل، وجود سندرم‌های ژنتیکی شناخته‌شده، اختلالات عصبی یا بیماری‌های مزمن سیستمیک و متابولیک، بیماران دارای پرونده ناقص یا فاقد داده‌های کلیدی) بیمار از مطالعه حذف می¬گردید. تمامی داده‌ها به‌صورت دستی از پرونده‌های پزشکی استخراج و در چک‌لیست وارد گردید. استخراج اطلاعات توسط دو پژوهشگر آموزش‌دیده و به‌صورت مستقل و موازی انجام شد تا دقت ثبت داده‌ها افزایش یابد. پس از ورود اولیه داده‌ها، مقایسه متقابل بین فرم‌های تکمیل‌شده انجام گرفت و در صورت وجود هرگونه مغایرت، پرونده‌ها مجدداً بررسی شدند تا داده صحیح ثبت گردد. داده‌های جمع‌آوری‌شده پس از بازبینی و کنترل کیفیت، در نرم‌افزار STATA نسخه ۱۷ وارد و تحلیل شدند. در گام نخست، داده‌های کمی از نظر توزیع آماری بررسی گردید تا نوع آزمون‌های آماری مناسب تعیین شود. در صورت نرمال بودن توزیع از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و در صورت غیرنرمال بودن توزیع از آزمون ناپارامتریک Kruskal–Wallis استفاده شد. در کلیه آزمون‌ها، سطح معنی‌داری آماری $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد و آزمون‌ها به صورت دوطرفه (Two-tailed) انجام شدند.

یافته‌ها

در مجموع ۱۰۲ نفر در این مطالعه شرکت کردند که شامل ۲٤ نفر در گروه کنترل (به علت عدم رضایت به درمان علیرغم توضیحات تیم درمانی)، ۳۹ نفر در گروه دریافت کننده لتروزول

و هورمون رشد (سرعت رشد ایشان در حدی بوده که رسیدن به قد نرمال بزرگسالی محتمل نبوده است)، ۳۹ نفردر گروه دریافت کننده لتروزول به تنهایی (دارای سرعت رشد نرمال) قرار می گرفتند. ویژگی‌های پایه شرکت کنندگان در سه گروه درمانی در جدول ۱ ذکر شده است. در گروه لتروزول طول درمان با لتروزول در بیماران بطور میانگین ۲/۱۵ سال بود و در گروه هورمون رشد و لتروزل طول مدت درمان با لتروزول بطور میانگین ۲/۰٤ سال و میانگین طول درمان با هورمون رشد ۱/۷٤ سال بود. درمان با لتروزول در تمام بیماران با رسیدن به سن استخوانی ۱۵/۵ سال و درمان با هورمون رشد در سن استخوانی بالای ۱٦ سال و یا سرعت رشد کمتر از ۲ سانتی متر در سال خاتمه داده شده بود.

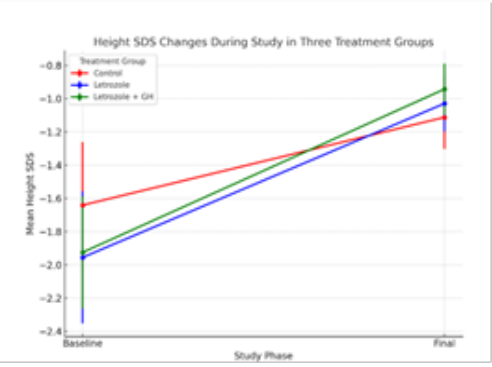
جدول ۱. ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگان در سه گروه درمانی

متغیر	گروه کنترل (۲۴ نفر)	گروه لتروزول (۳۹ نفر)	گروه لتروزول+ هورمون رشد (۳۹ نفر)	P- value
سن تقویمی در شروع درمان (سال)	۱٤/۲۳ ± ۰/۵۹	۱۳/۷٦ ± ۱/۱٦	۱۳/٦۹ ± ۱/۲۰	۰/۱۳۲
سن استخوانی در شروع درمان (سال)	۱٤/۳۸ ± ۰/٦٦	۱۳/۷۲ ± ۱/۱۲	۱۳/٦۷ ± ۱/۱۵	۰/۰۲٤
نسبت سن استخوانی به سن تقویم (BA/CA)	۱/۰۱ ± ۰/۰۳	۱ ± ۰/۰۲	۱ ± ۰/۰۲	۰/۱۸٤
قد پایه (سانتی‌متر)	۱٤۹/۷۵ ٤±/۵٤	۱٤٤/۹۰ ۷±/۸٦	۱٤٤/٦۹ ۷±/۷۲	۰/۰۱۵
قد پایه (سانتی‌متر) SDS	−۱/٦٤ ۰±/۳۸	−۱/۹٦ ۰±/٤۰	−۱/۹۲ ۰±/۳٤	۰/۰۰۳
قد پیش بینی شده (MPH، سانتی‌متر)	۱٦۰/۲۹ ۱±/۸۸	۱٦۰/۲۹ ۱±/۸٦	۱۵۹/۷٦ ۱±/٦٤	۰/۳٤۷
قد متوسط والدین (MPH، سانتی‌متر)	۱۷۰/۲۵ ۳±/۲۳	۱۷۱/۵۱ ۲±/۹٦	۱۷۰/٦۹ ۲±/۹۵	۰/۲۳۸
مرحله بلوغ جنسی	II	۵ (۲۰/٪۸۳)	۱٤ (۳۵/٪۹۰)	۱٤ (۳۵/٪۹۰)	۰/۰۹٦
	III	۱٤ (۵۸/٪۳۳)	۲٤ (٦۱/٪۵٤)	۲٤ (٦۱/٪۵٤)	
	IV	٤ (۱٦/٪٦۷)	۱ (۲/٪۵٦)	۱ (۲/٪۵٦)	
	V	۱ (٤/٪۱۷)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	

*تحلیل شده با آزمون One-way ANOVA (متغیرهای کمی) یا Chi-square (متغیرهای کیفی)

در تحلیل کوواریانس، ارتباط گروه درمانی با قد نهایی پس از تعدیل متغیرهای پایه (قد، سن استخوانی، سن تقویمی، مرحله بلوغ جنسی در زمان شروع درمان) بررسی شد که طبق نتایج مطالعه، از نظر آماری معنادار بود (p<۰/۰۰۱). در مقابل، اثر قد پایه (p=۰/۳۷۸)، سن استخوانی در شروع درمان (p=۰/۷۱۰)، سن تقویمی در شروع درمان (p=۰/۳٤۰) و مرحله بلوغ جنسی (p=۰/۱۳۵) تفاوت آماری معناداری نشان ندادند.در آزمون تعقیبی بین‌گروهی، اختلاف میانگین تعدیل‌شده بین گروه لتروزول و کنترل معنادار بود (p=۰/۰۰٤)، همچنین تفاوت بین گروه لتروزول به همراه هورمون رشد و گروه کنترل از نظر آماری معنادار گزارش شد (p< ۰/۰۰۱). اختلاف میانگین بین گروه لتروزول به همراه هورمون رشد و گروه لتروزول تنها نیز از نظر آماری معنادار بود (p=۰/۰۰۱)

ارتباط گروه درمانی با نمره SDS قد پایه از نظر آماری معنادار بود (p=۰/۰۰۹)، اما ارتباط قد پایه (p=۰/۳۹۸)، سن تقویمی در شروع درمان (p=۰/۱۲۹)، سن استخوانی در شروع درمان (p=۰/۲۷۷) و مرحله بلوغ جنسی (p=۰/۱۳۷)، معنادار نبودند. تغییرات SDS قد در گروه‌های تحت مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱. تغییرات نمره انحراف معیار قد (Height SDS) در سه گروه درمانی در دوره مطالعه (قرمز گروه کنترل، آبی گروه لتروزول به تنهایی و سبز گروه لتروزول به همراه هورمون رشد).

شکل ۱ روند تغییرات نمره انحراف معیار قد را از ابتدای درمان تا پایان مطالعه در سه گروه درمانی نشان می‌دهد. هر سه گروه افزایش نمره SDS را در طول دوره درمان تجربه کردند، اما افزایش در گروه‌های دریافت کننده لتروزول و ترکیب لتروزول با هورمون رشد بیش از گروه کنترل بوده است. بیشترین بهبود در نمره SDS قد مربوط به گروه درمان ترکیبی بود. در بررسی تغییرات قد، میانگین افزایش قد بر حسب سانتی‌متر بین سه گروه درمانی تفاوت آماری معناداری داشت (p<۰/۰۰۱) و الگوی مشابهی در تغییرات قد بر حسب نمرهSDS نیز مشاهده شد، به‌طوری‌که این متغیر در گروه‌های مختلف اختلاف آماری معنی‌داری نشان داد (p<۰/۰۰۱). سرعت رشد در طول درمان تنها در دو گروه دریافت‌کننده دارو اندازه‌گیری

شد و میان آن‌ها تفاوت آماری معناداری گزارش نشد (p=۰/۰۸۸).

در مدل رگرسیون بر اساس گروه‌بندی سنی بر حسب سن استخوانی، گروه سنی بالاتر از ۱۵ سال به‌عنوان مرجع در نظر گرفته شد. در گروه سنی ۱۱ تا ۱۲ سال، افزایش یک سال در سن استخوانی با افزایش ۲۸٫۸ واحد در میزان تغییر قد همراه بود که بیشترین میزان افزایش قد در بین گروه‌های سنی بود (جدول ۲).

در مدل رگرسیون قطعه‌ای، نقطه شکست بهینه در سن استخوانی ۱۳٫۷ سال تعیین شد. پیش از این نقطه، هر واحد افزایش در سن استخوانی با کاهش ۵/۷ واحد در میزان رشد همراه بود (β=−۵/۷). در حالی‌که پس از این نقطه، هر واحد افزایش در سن استخوانی با کاهش ۷٫۳۸ واحد در رشد ارتباط داشت و مداخله به صورت نسبی تاثیرگذاری خود را از دست داد (β=−۷/۳۸).

جدول ۲. نتایج تحلیل رگرسیون قطعه‌ای ارتباط با تغییرات قد بر اساس گروه‌های سنی استخوانی (Bone Age)

گروه سنی بر حسب سن استخوانی	ضریب رگرسیون	بازه اطمینان ٪۹۵	P-value
۱۵ < سال	۰	–	–
۱۱ تا ۱۲ سال	۲۸/۸	(۳۲/۱۱، ۲۵/۴۹)	<۰/۰۰۱
۱۲ تا ۱۳ سال	۲۳/۳۱	(۲۷/۴۹، ۱۹/۱۲)	<۰/۰۰۱
۱۳ تا ۱۴ سال	۱۵/۲۹	(۱۷/۷۶، ۱۲/۸۲)	<۰/۰۰۱
۱۴ تا ۱۵ سال	۹/۲۹	(۱۱/۸۲، ۶/۷۷)	<۰/۰۰۱

همچنین در بررسی پرونده‌های بیماران عارضه خاصی از جمله دفورمیتی مهره‌ها، شکستگی یا درد استخوانی، اسکولیوز، اختلال عملکرد کبدی یا دیس لیپیدمی در طول درمان تا انتهای دوره درمان ثبت نشده بود.

بحث و نتیجه گیری

رشد قدی یکی از شاخص‌های مهم سلامت و کیفیت زندگی در دوران کودکی و بلوغ است و کوتاهی قد ایدیوپاتیک یکی از شایع‌ترین علل مراجعه به متخصصان غدد کودکان به‌شمار می‌رود. از آن‌جا که استروژن نقش اساسی در بسته شدن صفحات رشد استخوانی دارد، مهار فعالیت آروماتاز و در نتیجه کاهش تبدیل آندروژن به استروژن، می‌تواند با تأخیر در بلوغ اسکلتی، فرصت رشد طولی بیشتری را فراهم سازد. بر همین اساس، طی دو دهه گذشته مهارکننده‌های آروماتاز به‌ویژه لتروزول به‌عنوان گزینه‌ای درمانی برای افزایش قد نهایی در پسران مبتلا به کوتاهی قد مورد توجه قرار گرفته‌اند (۱۷, ۱۰). ترکیب این دارو با هورمون رشد نیز به‌منظور بهره‌گیری هم‌زمان از اثرات تأخیری بر بلوغ و تحریکی بر رشد خطی پیشنهاد شده است (۲۰). در مطالعه حاضر، ارتباط سن استخوانی در زمان شروع درمان با لتروزول با میزان افزایش قد در کودکان مبتلا به کوتاه قدی ایدیوپاتیک بررسی شد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که افزایش سن استخوانی با کاهش تدریجی میزان رشد همراه بود و این اثر در سنین بالاتر از ۱۳٫۷ سال شدت بیشتری یافت. تحلیل رگرسیونی نشان داد که در گروه‌های سنی پایین‌تر، به‌ویژه در سنین ۱۱ تا ۱۳ سال، افزایش هر واحد در سن استخوانی با افزایش قابل‌توجه‌تری در تغییر قد همراه بود، در حالی‌که پس از این سن، رشد به‌صورت تدریجی کاهش یافت. Hero و همکاران در فنلاند (۲۰۰۹) نشان دادند که تأخیر در پیشرفت سن استخوانی تحت درمان با لتروزول می‌تواند رشد طولی را در مراحل اولیه بلوغ بهبود بخشد، اما با افزایش سن استخوانی، سرعت رشد کاهش می‌یابد (۲۱). به‌طور مشابه، Neely و همکاران در ایالات متحده (۲۰۱٤) گزارش کردند که تأثیر درمان با مهارکننده‌های آروماتاز بر بهبود رشد در پسران نوجوان در سنین پایین‌تر از ۱٤ سال مشهودتر است (۲۲). در چین، Ma و همکاران (۲۰۲۲) دریافتند که درمان هم‌زمان لتروزول و هورمون رشد در پسران با سن استخوانی کمتر از ۱٤ سال بیشترین ارتباط را با افزایش قد نهایی دارد، در حالی‌که در افراد با سن استخوانی بالاتر، میزان پاسخ رشد کمتر است (۲۰). از دیدگاه فیزیولوژیک، این الگو با نقش تعیین‌کننده استروژن در بسته‌شدن صفحه رشد استخوانی هم‌خوانی دارد. افزایش سن استخوانی نشان‌دهنده افزایش مواجهه با استروژن و کاهش ظرفیت رشد طولی است. مهار آروماتاز با کاهش تبدیل آندروژن به استروژن این روند را کند می‌کند، اما تنها تا زمانی مؤثر است که صفحات رشد باز باشند. پس از حدود سن استخوانی ۱٤ سال، تأثیر دارو به‌طور محسوسی کاهش می‌یابد، زیرا صفحات رشد در حال بسته‌شدن هستند (۲٤, ۲۳). این نتایج بیانگر اهمیت زمان‌بندی مداخله هستند؛ شروع درمان در سنین پایین‌تر و پیش از بلوغ کامل اسکلتی می‌تواند حداکثر اثر رشد را به‌دنبال داشته باشد، در حالی‌که تأخیر در آغاز درمان موجب کاهش اثربخشی می‌شود. همچنین این مطالعه نشان داد که هم درمان با لتروزول به تنهایی و هم درمان توام لتروزول و هورمون رشد موجب بهبود معنی‌دار در شاخص‌های رشدی شدند، اما درمان ترکیبی بیشترین ارتباط را با افزایش قد نهایی و نمره SDS قد داشت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که مهارکننده‌های آروماتاز، به‌ویژه در ترکیب با هورمون رشد، می‌توانند از طریق به‌تعویق انداختن

بلوغ استخوانی و افزایش مدت زمان رشد فعال، موجب ارتقای قد نهایی در بیماران مبتلا به کوتاهی قد ایدیوپاتیک شوند.

در مطالعه حاضر، پس از کنترل اثر سن تقویمی و قد پایه، افزایش قد در گروه‌های دریافت‌کننده لتروزول به‌ویژه در ترکیب با هورمون رشد به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود. همچنین، تفاوت بین دو گروه درمانی به نفع درمان ترکیبی مشاهده شد که بیانگر اثر هم‌افزای مهارکننده آروماتاز و هورمون رشد بر رشد خطی است. در مطالعه He و همکاران (چین، ۲۰۲۳)، ترکیب لتروزول با هورمون رشد در مقایسه با هورمون رشد به‌تنهایی موجب افزایش قابل توجه قد نهایی و تأخیر در بلوغ استخوانی شد (۲۵). مطالعه Zegarra و همکاران (ایالات متحده، ۲۰۲٤) نیز نشان داد که در طول سه سال درمان، هرچند تفاوت معنی‌داری میان لتروزول و آناستروزول از نظر افزایش نهایی قد دیده نشد، اما هر دو دارو موجب کند شدن پیشرفت سن استخوانی شدند (۱۱). در پژوهش Mauras و همکاران (ایالات متحده، ۲۰۱٦) که یکی از بزرگ‌ترین کارآزمایی‌های تصادفی در این زمینه است، افزایش قد در گروه دریافت‌کننده هم‌زمان مهارکننده آروماتاز و هورمون رشد به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های دریافت‌کننده هر دارو به‌تنهایی بود که تأثیر ترکیبی درمان را تأیید می‌کند (۱۰). در مطالعه Li و همکاران (چین، ۲۰۲۰) نیز مصرف بلندمدت لتروزول در پسران نوجوان با کوتاهی قد ایدیوپاتیک باعث تأخیر در بلوغ استخوانی و افزایش قد نهایی بدون عوارض جدی شد (۱۵). در مقابل، مطالعه Varimo و همکاران (فنلاند، ۲۰۱۹) بر روی پسران در مراحل پیش‌بلوغ نشان داد که درمان با لتروزول به‌تنهایی ارتباطی با افزایش قد نهایی ندارد (۱۸). تفاوت نتایج بین این مطالعه و تحقیق حاضر احتمالاً به تفاوت در مرحله بلوغ بیماران، دوز و طول مدت درمان مربوط است، زیرا در مطالعه ما بیماران در مرحله اواسط بلوغ یا اواخر آن بودند که اثر استروژن بر بسته شدن صفحه رشد فعال‌تر است. از دیدگاه پاتوفیزیولوژیک، ترکیب لتروزول و هورمون رشد از دو مسیر مکمل بر رشد خطی اثر می‌گذارد. مهار سنتز استروژن توسط لتروزول منجر به تأخیر در بسته شدن اپی‌فیزهای استخوانی می‌شود، در حالی که هورمون رشد از طریق محور GH–IGF-1 تکثیر و تمایز کندروسیت‌ها را افزایش می‌دهد. مطالعات پایه‌ای نشان داده‌اند که کاهش فعالیت آروماتاز، سطح استرادیول را کاهش داده و زمان بسته شدن صفحه رشد را به تعویق می‌اندازد، در حالی که افزایش IGF-1 رشد طولی استخوان را تسریع می‌کند (۲٦). بنابراین، ارتباط ترکیبی این دو عامل به‌صورت هم‌افزایی با افزایش رشد قدی تبیین می‌شود.

پس از تعدیل متغیرهای مداخله‌گر شامل سن و قد پایه، تحلیل کوواریانس نشان داد که هر دو گروه درمانی نسبت به گروه کنترل افزایش قابل‌توجهی در نمره SDS قد داشتند. میزان افزایش در گروه دریافت‌کننده لتروزول به همراه هورمون رشد نسبت به گروه لتروزول به‌تنهایی بیشتر بود، هرچند این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. این یافته نشان می‌دهد که افزودن هورمون رشد به رژیم درمانی لتروزول ممکن است اثر افزایشی بر رشد نسبی قد داشته باشد، حتی اگر تفاوت عددی بین دو روش از نظر آماری قابل اثبات نباشد. He و همکاران (چین، ۲۰۲۳)، گزارش کردند که ترکیب لتروزول با هورمون رشد منجر به افزایش بیشتر در SDS قد و تأخیر در بلوغ استخوانی نسبت به درمان با هورمون رشد به‌تنهایی شد (۲۵) همچنین در پژوهش Ma و همکاران (چین، ۲۰۲۱)، تغییرات SDS قد در گروه درمان ترکیبی بیشتر از گروه لتروزول تنها بود، هرچند در پیگیری نهایی اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار گزارش نشد (۱٤).

در مطالعه Hero و همکاران (فنلاند، ۲۰۰۵) گزارش شد، که درمان با لتروزول برای دو سال موجب افزایش معنی‌دار SDS قد در پسران مبتلا به کوتاهی قد ایدیوپاتیک گردید (۹). پژوهش Varimo و همکاران (فنلاند، ۲۰۱۹) نشان داد که در پسران پیش‌بلوغ، درمان با لتروزول به‌تنهایی ارتباط معنی‌داری با SDS قد نداشت؛ تفاوت در مرحله بلوغ بیماران، مدت درمان و دوز دارو می‌تواند علت این تفاوت نتایج باشد (۱۸). تحلیل فیزیولوژیک یافته‌ها نشان می‌دهد که تغییر در SDS قد در ارتباط مستقیم با نسبت بین سرعت رشد و میانگین سنی–جنسی جمعیت مرجع است. مهار آنزیم آروماتاز با کاهش تبدیل آندروژن‌ها به استروژن، منجر به تأخیر در بسته شدن اپی‌فیز استخوانی و تداوم رشد طولی استخوان‌ها می‌شود. در عین حال، هورمون رشد از طریق محور GH–IGF-1 موجب تحریک مستقیم تمایز و تکثیر سلول‌های غضروفی صفحه رشد می‌گردد. مطالعات بنیادی نشان داده‌اند که این دو مسیر به‌صورت هم‌افزا عمل کرده و تداوم رشد قد را بدون تسریع بلوغ اسکلتی ممکن می‌سازند (۲۷، ۲۸).

در مطالعه حاضر، سرعت رشد در طول درمان میان دو گروه دریافت‌کننده دارو (لتروزول و لتروزول + هورمون رشد) تفاوت آماری معناداری نداشت، هرچند هر دو گروه نسبت به گروه کنترل افزایش رشد بیشتری نشان دادند. این یافته نشان می‌دهد که افزودن هورمون رشد به لتروزول ممکن است اثر افزایشی برسرعت رشد سالیانه نداشته باشد، اما هر دو درمان نسبت به عدم درمان یا درمان استاندارد، موجب بهبود رشد می‌شوند. Mauras و همکاران در ایالات متحده (۲۰۱٦) طی یک کارآزمایی تصادفی سه‌گروهی نشان دادند که افزایش قد طی ۲٤ ماه در گروه دریافت‌کننده لتروزول به‌تنهایی حدود ۱٤ سانتی‌متر و در گروه ترکیبی لتروزول + هورمون رشد حدود

۱۸٫۹ سانتی‌متر بود، اما تفاوت سرعت رشد سالیانه بین دو گروه در تحلیل کوواریانس معنادار نبود (۱۰). Rothenbuhler و همکاران در فرانسه (۲۰۱۵) نیز گزارش کردند که ترکیب هورمون رشد با مهارکننده آروماتاز در انتهای بلوغ موجب بهبود قد نهایی می‌شود، اما سرعت رشد سالیانه در طی درمان بین گروه‌ها تفاوت چشمگیری نداشت (۲۹). همچنین، Zegarra و همکاران در ایالات متحده (۲۰۲٤) نشان دادند که درمان با لتروزول به‌تنهایی ممکن است رشد سالیانه را اندکی کندتر کند، هرچند در نهایت تفاوت قابل توجهی در افزایش قد نهایی مشاهده نمی‌شود (۳۰). از منظر فیزیولوژیک، رشد سالیانه نتیجه تعادل میان مهار استروژن و تحریک محور GH–IGF-1 است. لتروزول با مهار تبدیل آندروژن به استروژن موجب کند شدن بلوغ اسکلتی می‌شود، در حالی‌که هورمون رشد مستقیماً رشد طولی استخوان را افزایش می‌دهد. هنگامی‌که این دو اثر متقابل رخ می‌دهند، ممکن است افزایش سرعت رشد در کوتاه‌مدت به سقف فیزیولوژیک خود برسد و تفاوت آماری میان گروه‌های درمانی نمایان نشود. بااین‌حال، اثر تجمعی درمان ترکیبی بر افزایش قد نهایی بیشتر از اثر آن بر سرعت رشد موقت است (۳۱، ۸).

محدودیت‌ها

مطالعه حاضر علی‌رغم طراحی دقیق و استفاده از داده‌های بالینی معتبر، دارای چند محدودیت قابل‌توجه بود که باید در تفسیر نتایج مد نظر قرار گیرد. ماهیت گذشته‌نگر پژوهش می‌تواند باعث بروز سوگیری اطلاعاتی شود، زیرا داده‌ها بر اساس پرونده‌های موجود استخراج شده‌اند و احتمال ناقص بودن یا ناهمگنی در ثبت متغیرها وجود دارد. هرچند برای کاهش این خطا، چک‌لیست استاندارد و بازبینی چندمرحله‌ای داده‌ها به‌کار گرفته شد، اما نمی‌توان اثر آن را به‌طور کامل حذف کرد.همچنین به دلیل محدودیت داده‌های پیگیری طولانی‌مدت، ارزیابی کامل پایداری اثرات درمانی در دوران بزرگسالی امکان‌پذیر نبود.در نهایت، هرچند درمان ترکیبی لتروزول و هورمون رشد در این مطالعه اثربخش و ایمن به نظر رسید، ولی ارزیابی عوارض جانبی در بازه زمانی محدود انجام شد. نتایج این پژوهش نشان داد که تجویز لتروزول در سن استخوانی کمتر از ۱۳/۷ سال در افزایش قد در پسران با کوتاه قدی ایدیوپاتیک موثرتر است و بیشترین میزان افزایش قد با لتروزول در این بیماران درسنین ۱۱ تا ۱۳ سالگی مشاهده می شود.همچنین نشان داده شد که لتروزول، به‌ویژه در ترکیب با هورمون رشد، اثر قابل‌توجهی در افزایش قد نهایی، بهبود نمره انحراف معیار قد در پسران مبتلا به کوتاهی قد ایدیوپاتیک دارد.

با وجود این، تفاوت پاسخ درمانی میان بیماران و محدودیت‌های ناشی از سن شروع درمان و مرحله بلوغ نشان می‌دهد که انتخاب روش درمانی باید بر اساس شرایط فردی و پس از ارزیابی دقیق وضعیت بالینی، سن استخوانی و پتانسیل رشد انجام گیرد. نتایج این مطالعه در کنار شواهد بین‌المللی، بر نقش درمان ترکیبی در بهبود پیامدهای رشدی تأکید دارد و می‌تواند مبنایی برای تدوین راهنماهای بالینی و تصمیم‌گیری آگاهانه در درمان کوتاهی قد ایدیوپاتیک در پسران نوجوان باشد. در عین حال، انجام پژوهش‌های آینده‌نگر با طراحی تصادفی و پیگیری طولانی‌مدت طراحی مطالعات آینده‌نگر و با حجم نمونه بزرگ‌تر برای بررسی اثر دوزهای مختلف لتروزول و مدت درمان جهت تهیه یک پروتکل درمانی شخصی سازی شده و استاندارد برای تجویز لتروزول در درمان کوتاه قدی ایدیوپاتیک و نیز برای بررسی پایداری اثرات درمان و ارزیابی ایمنی بلندمدت به‌ویژه بر تراکم استخوان، پروفایل چربی و عملکرد باروری ضروری است.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از دانشجویان و کارکنان مرکز توسعه تحقیقات بالینی حضرت علی‌اصغر(ع)، گروه اطفال جهت همکاری در انجام پروژه تشکر و قدردانی می نماییم.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تضادی در منافع ندارند.

حمایت مالی

پژوهشگران اعلام می‌کنند که جهت انجام پژوهش هیچگونه حمایت مالی دریافت ننموده‌اند.

مشارکت نویسندگان

فاطمه ایزدی در مراحل اندازه‌گیری، دسته بندی و تحلیل اطلاعات مشارکت داشت. فرزانه روحانی و داود امیر کاشانی در تحلیل اطلاعات و جمع بندی گزارش همکاری و نظارت نموده و مهدی وفادار در پیشبرد پروژه نظارت داشته‌اند.

ملاحظات اخلاقی

در انجام این پژوهش ملاحظات اخلاقی در تمامی مراحل مورد نظر نویسندگان قرار گرفته است. تمامی بررسی‌ها و اندازه‌گیری‌ها با نظارت و هماهنگی مسئولین مربوطه انجام پذیرفته است. اطلاعات جمع‌آوری شده کاملا محرمانه نگهداری شده و نتایج ارائه شده کاملا منطبق بر داده‌های اخذ شده می-باشد.

References

1. Dubey B, Raipurkar S, Doharey NC, Sagar U. Evaluation of Short Stature in Paediatric Age Group in Rural Medical College. IP Int J Med Paediatr Oncol. 2023;4 (4):161-6. DOI: 10.18231/2581-4702.2018.0036
2. Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth Failure: 'Idiopathic' Only After a Detailed Diagnostic Evaluation. Endocr Connect. 2021;10 (3): R125-R38. DOI: 10.1530/EC-20-0585
3. Paparella R, Bei A, Bernabei I, Tarani F, Niceta M, Pucarelli I, et al. Idiopathic Short Stature in the Genomic Era: Integrating Auxology, Endocrinology, and Emerging Genetic Insights. Children. 2025;12 (7):855. DOI: 10.3390/children12070855
4. Divall S.A, Radovick S. Normal and aberrant growth in children. Melmed Sh, Auchus R.J, Goldfine A.B, Rosen C.J, Kopp P.A. Williams Textbook of Endocrinology.15th edition. Philadelphia. ELSEVIER. 2025. 977. Link
5. Turkyilmaz A, Donmez AS, Cayir A. A Genetic Approach in the Evaluation of Short Stature. Eurasian J Med. 2022;54(1):S179. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2022.22171
6. Pedicelli S, Peschiaroli E, Violi E, Cianfarani S. Controversies in the Definition and Treatment of Idiopathic Short Stature (ISS). J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2009;1 (3):105. DOI: 10.4008/jcrpe.v1i3.53
7. Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. Horm Res Paediatr. 2020;92 (2):71-83. DOI: 10.1159/000502901
8. Wit JM. Should Skeletal Maturation Be Manipulated for Extra Height Gain. Front Endocrinol. 2021;12:812196. DOI:10.3389/fendo.2021.81219.
9. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of Estrogen Biosynthesis with a Potent Aromatase Inhibitor Increases Predicted Adult Height in Boys with Idiopathic Short Stature: A Randomized Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(12):6396-402. DOI: 10.1210/jc.2005-1392
10. Mauras N, Ross JL, Gagliardi P, Yu YM, Hossain J, Permuy J, et al. Randomized Trial of Aromatase Inhibitors, Growth Hormone, or Combination in Pubertal Boys with Idiopathic Short Stature. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(12):4984-93. DOI: 10.1210/jc.2016-2891
11. Hero M, Toiviainen-Salo S, Wickman S, Mäkitie O, Dunkel L. Vertebral Morphology in Aromatase Inhibitor–Treated Males with Idiopathic Short Stature or Constitutional Delay of Puberty. J Bone Miner Res. 2010;25(7):1536-43. DOI: 10.1002/jbmr.56
12. Zegarra W, Ranadive S, Toulan D, Neely EK. Anastrozole vs Letrozole to Augment Height in Pubertal Males with Idiopathic Short Stature: A 3-Year Randomized Trial. J Endocr Soc. 2024;8(10):bvae141. DOI: 10.1210/jendso/bvae141
13. Dunkel L, Hero M. Aromatase Inhibitors and Growth Disorders. Handb Growth Growth Monit Health Dis. 2011:1921-32. DOI: 10.1007/978-1-4419-1795-9_116
14. Ma Y, Jia R, Xia B, Tang B, Xu Z. Adult Height in Pubertal Boys with Short Stature Treated with GH/Letrozole: A Hospital Record-Based Retrospective Study. BMC Pediatr. 2022;22(1):371. DOI: 10.1186/s12887-022-03438-4
15. Li Y, Du M, Ma H, Chen Q, Chen H, Zhang J. Efficacy of Letrozole in Treatment of Male Adolescents with Idiopathic Short Stature. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020;49(3):308-14. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.04.05
16. Miller BS, Ross J, Ostrow V. Height Outcomes in Children with Growth Hormone Deficiency and Idiopathic Short Stature Treated Concomitantly with Growth Hormone and Aromatase Inhibitor Therapy: Data from the ANSWER Program. Int J Pediatr Endocrinol. 2020;2020(1):19. DOI: 10.1186/s13633-020-00089-z
17. Cui Y, Zhang Q, Hou L, Luo X. The Combination of Aromatase Inhibitors and GH Treatment for Idiopathic Short Stature in Male Adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2025:dgaf271. DOI: 10.1210/clinem/dgaf271
18. Varimo T, Toiviainen-Salo S, Raivio T, Kerttula L, Dunkel L, Hero M. Letrozole Monotherapy in Pre- and Early-Pubertal Boys Does Not Increase Adult Height. Front Endocrinol. 2019;10:201. DOI: 10.3389/fendo.2019.00201
19. Zhang Y, Yuan X, McCormick K, Yang X-H, Chen S-J, Chen R-M. The Efficacy and Safety of rhGH Treatment Combined with Letrozole/GnRHa in Adolescent Boys. BMC Pediatr. 2025;25(1):59. DOI: 10.1186/s12887-025-05408-y
20. Ma Y, Jia R, Xia B, Tang B, Xu Z. Adult height in pubertal boys with short stature treated with GH/letrozole: a hospital record-based retrospective study. BMC Pediatrics. 2022;22 (1):371. DOI: 10.1186/s12887-022-03438-4.
21. Hero M, Mäkitie O, Kröger H, Nousiainen E, Toiviainen-Salo S, Dunkel L. Impact of Aromatase Inhibitor Therapy on Bone Turnover, Cortical Bone Growth and Vertebral Morphology in Pre- and Peripubertal Boys with Idiopathic Short Stature. Horm Res.2009;71(5):290-7. DOI: 10.1159/000208803
22. Neely EK, Kumar RB, Payne SL, Ranadive SA, Suchet DI. Letrozole vs Anastrozole for Height Augmentation in Short Pubertal Males: First-Year Data. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):4086-93. DOI: 10.1210/jc.2014-2432
23. Ferris JA, Geffner ME. Are Aromatase Inhibitors in Boys with Predicted Short Stature and/or Rapidly Advancing Bone Age Effective and Safe? J Pediatr Endocrinol Metab 2017;30(3):311-7. DOI: 10.1515/jpem-2016-0219
24. Wang S, Wu Z, Chen Y, Luo K, Cui Z, Zhang J, et al. Comparative Efficacy of Aromatase Inhibitors and Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue in Increasing Final Height of Idiopathic Short Stature Boys: A Network Meta-Analysis. Front Endocrinol. 2023;14:1167351. DOI: 10.3389/fendo.2023.1167351
25. He M, Zhang Y, Zhao Q, He D, Li Y, Zhang M, et al. Letrozole Combined With rhGH Treatment Increases the Adult Height of Short Pubertal Boys. J Pediatr Endocrinol Metab. 2024;37(1):74-9. DOI: 10.1515/jpem-2023-0459
26. Simpson ER, Clyne C, Rubin G, Boon WC, Robertson K, Britt K, et al. Aromatase—A Brief Overview. Annu Rev Physiol. 2002;64(1):93-127. DOI: 10.1146/annurev.physiol.64.081601.142703
27. Oz O, Millsaps R, Welch R, Birch J, Zerwekh J. Expression of Aromatase in the Human Growth Plate. J Mol Endocrinol. 2001;27(2):249-53. DOI: 10.1677/jme.0.0270249
28. Eshet R, Maor G, Ben Ari T, Ben Eliezer M, Gat-Yablonski G, Phillip M. The Aromatase Inhibitor Letrozole Increases Epiphyseal Growth Plate Height and Tibial Length in Peripubertal Male Mice. J Endocrinol. 2004;182(1):165-72. DOI: 10.1677/joe.0.1820165
29. Rothenbuhler A, Linglart A, Bougnères P. A Randomized Pilot Trial of Growth Hormone with Anastrozole Versus Growth Hormone Alone, Starting at the Very End of Puberty in Adolescents with Idiopathic Short Stature. Int J Pediatr Endocrinol. 2015;2015(1):4. DOI: 10.1186/1687-9856-2015-4
30. Zegarra W, Ranadive S, Toulan D, Neely EK. Anastrozole vs Letrozole to Augment Height in Pubertal Males with Idiopathic Short Stature: A 3-Year Randomized Trial. J Endocr Soc. 2024;8(10):bvae141. DOI: 10.1210/jendso/bvae141
31. Cui Y-P, Wang X-L. Clinical Effect of Letrozole in Treatment of Idiopathic Short Stature in Adolescent Boys. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2019;21(10):977-82. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.10.0