



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επιδράσεις της πανδημίας COVID-19 στην πρώιμη ανάπτυξη δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου

Συραΐνα Πριάκου

Ιατρός

ΑΜ: 1130104

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2023



UNIVERSITY OF CRETE - SCHOOL OF MEDICINE



POSTGRADUATE STUDY PROGRAM

Master of Science

EMERGENCY AND INTENSIVE CARE IN CHILDREN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

DIPLOMA THESIS

Impact of COVID-19 pandemic on the premature development of secondary sexual characteristics

Syraina Priakou

Medical Doctor

ID number: 1130104

Heraklion, February 2023

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Σταυρούλα Ηλία, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Σταυρούλα Ηλία, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Γεώργιος Μπριασούλης, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ηλιάννα Μανιαδάκη, Παιδίατρος-Παιδοενδοκρινολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παιδιατρική Κλινική ΠαΓΝΗ, Δρ Πανεπιστημίου Κρήτης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Σταυρούλα Ηλία, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Γεώργιος Μπριασούλης, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μαρία Ραϊσάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδοακτινολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της εργασίας, κ. Σταυρούλα Ηλία , για την πολύτιμη καθοδήγηση και τη συνεχή ενασχόληση με τη διπλωματική τόσο σε επιστημονικό όσο και σε πρακτικό επίπεδο και τον κ. Μπριασούλη Γ. όπως και την κ. Μανιαδάκη Η. , για τις κατευθυντήριες οδηγίες και τη βοήθεια που μου προσέφεραν. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως την κ. Πηνελόπη Σμυρνάκη , που εκτός από την παραχώρηση των δεδομένων του παιδο-ενδοκρινολογικού της ιατρείου, μου μετέδωσε τον ενθουσιασμό και την αγάπη της για την παιδιατρική ενδοκρινολογία. Η αρχική παρατήρηση έγινε από την ίδια κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Έπειτα διαπιστώσαμε ότι και άλλοι επιστήμονες σε όλο τον κόσμο προβληματίστηκαν με την αυξημένη προσέλευση των περιστατικών με πρώιμη ή νωρίς ήβη την περίοδο εκείνη και διενήργησαν αντίστοιχες μελέτες. Τέλος ευχαριστώ τη Μαργαρίτα, τη Ράνια και τη Στέλλα από τη γραμματεία του ιατρείου για τη συμπαράσταση και τη βοήθεια τους στην αναζήτηση των δεδομένων.

Η διπλωματική είναι αφιερωμένη στους γονείς μου Ασπασία και Κωσταντίνο, στην αδερφή μου Καρυοφυλλιά, στον αδερφό μου Θανάση και στο φίλο μου Ευριπίδη.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περιεχόμενα

.....	1
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	9
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	15
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	17
ABSTRACT	21
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	25
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	27
1.1 ΟΡΙΣΜΟΙ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΕΙΣ	27
1.1.1 Ορισμός ήβης.....	27
1.1.2 Άξονας Υποθάλαμος - Υπόφυση - Γονάδες	27
1.1.3 Αναπαραγωγικές ορμόνες της εφηβείας.....	29
1.1.3.1. GnRH ή LHRH ή Γοναδοεκλυτίνη	29
1.1.3.2 LH και FSH	33
1.1.3.3 Νευροενδοκρινική ρύθμιση της έκκρισης GnRH.....	33
1.2 Μηχανισμός έναρξης της ήβης	35
1.2.1 Υπόθεση ενδογενούς ανασταλτικού σήματος	37
1.2.2 Σωματομετρική υπόθεση.....	39
1.3 Ηλικία έναρξης της ήβης και παράγοντες που την επηρεάζουν	41
1.3.1 Γενετικοί, περιβαλλοντικοί και διατροφικοί παράγοντες.....	43
1.3.2 Επιγενετικοί παράγοντες	47
1.3.3 Ενδοκρινικοί διαταράκτες.....	49
1.3.4 Λιπώδης ιστός και παχυσαρκία.....	49
1.3.5 Γαστρεντερικός άξονας.....	49
1.3.6 Εμβρυική ζωή και ψυχολογικό στρες	51
1.4 Φυσιολογική πορεία και φάσεις της ήβης	53
1.4.1 Ανάπτυξη κοριτσιών κατά τη διάρκεια της ήβης	55
1.4.1.2 Θηλαρχή	57
1.4.2.2 Ανάπτυξη τρίχωσης εφηβαίου - εφηβαρχή	57
1.4.2.3 Εμμηναρχή	59

1.4.2.4 Ανάπτυξη έξω και έσω γεννητικών οργάνων	61
1.4.2.5 Ανάπτυξη Ωοθηκών	61
1.4.2.6 Ανάπτυξη Μήτρας	63
1.4.2.7 Ανάπτυξη έξω γεννητικών οργάνων.....	63
1.4.2 Στάδια ανάπτυξης αγοριών κατά τη διάρκεια της ήβης.....	63
1.4.2.1 Ανάπτυξη πέους, όρχεων και οσχέου.....	65
1.4.2.2 Τρίχωση εφηβαίου	65
1.4.3 Κοινά σημεία ενήβωσης στα δύο φύλα.....	67
1.4.3.1 Τρίχωση μασχάλης.....	67
1.4.3.2 Εφηβικό άλμα κατά μήκους αύξησης.....	69
1.4.3.3 Οστική ηλικία	71
1.4.3.4 Αδρεναρχή	73
1.5 Πρώιμη ήβη	77
1.5.1 Ταξινόμηση πρώιμης ήβης.....	77
1.5.2 Πλήρης πρώιμη ήβη	77
1.5.2.1 Αιτίες κεντρικής πρώιμης ήβης / GnRH εξαρτώμενης.....	77
1.5.2.2 Αιτίες περιφερικής ή ψευδούς πρώιμης ήβης – GnRH ανεξάρτητης	83
1.5.3 Ατελής πρώιμη ήβη	83
1.5.3.1 Μεμονωμένη πρώιμη θηλαρχή.....	85
1.5.3.2 Μεμονωμένη πρώιμη αδρεναρχή	85
1.5.3.3 Μεμονωμένη πρώιμη εμμηναρχή.....	87
1.6 Ιδιοπαθής κεντρική πρώιμη ήβη	87
1.6.1 Συνήθη κλινικοεργαστηριακά ευρήματα σε θήλεα με ιδιοπαθή κεντρική πρώιμη ήβη (ΙΚΠΗ)	89
1.6.2 Συνήθη κλινικά ευρήματα σε άρρενα με ιδιοπαθή κεντρική πρώιμη ήβη	91
1.7 Διαγνωστική προσέγγιση πρώιμης ήβης και πρώιμης αδρεναρχής.....	93
1.7.1 Λήψη ιστορικού.....	93
1.7.2 Κλινική εξέταση	93
1.7.3 Ρυθμός ενήβωσης	95
1.7.4 Εργαστηριακός έλεγχος	97
1.7.5 LHRH test	97
1.7.6 Απεικονιστικός έλεγχος	99
1.7.6.1 U/S μήτρας ωοθηκών	99
1.7.6.2 MRI υποθαλάμου υποφύσεως.....	99
1.7.6.3 Οστική ηλικία	101

1.9 Μακροπρόθεσμες και βραχυπρόθεσμες συνέπειες πρώιμης ήβης και αδρεναρχής	103
1.10 Θεραπεία ιδιοπαθούς κεντρικής πρώιμης ήβης.....	105
1.11 Πρώιμη ήβη και πανδημία COVID -19	105
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	111
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	113
3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	115
3.1 Υλικό.....	115
3.2 Στοιχεία της μελέτης	117
3.3 Ηθική και Δεοντολογία της έρευνας.....	119
3.4 Στατιστική Μεθοδολογία.....	121
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	123
4.1 Διαφορές μεταξύ ομάδων	125
4.2 Συσχετίσεις με κλινικά δεδομένα	133
3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	143
6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	155
7. ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	157
8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	159
9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	161

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

(ακολουθεί παράδειγμα)

ΚΠΗ	Κεντρική Πρώιμη Ήβη
ΝΗ	Νωρίς ήβη
TENH	Ταχέως εξελισσόμενη νωρίς ήβη
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GnRHR	Gonadotropin Releasing Hormone Receptor
ΥΥΓ	Υποθάλαμος Υπόφυση Γονάδες
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
KISS1	Kisspeptin 1
KISS1R	Kisspeptin 1 Receptor
FSH	Follicle-Stimulating-Hormone
LH	Luteinizing Hormone
LHRH test	Luteinizing Hormone – Releasing Hormone test
KNDy νευρώνες	Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin γ νευρώνες
FGF21	Fibroblast Growth Factor 21
GH	Growth Hormone
IGF-1	Insulins Like Growth Factor
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
ACE II	Angiotensin-Converting Enzyme II
NMDA υποδοχείς	N-methyl-D-aspartate receptors
DHEA-S	Dehydroepiandrosterone-Sulfate
E2	Οιστραδιόλη
OH	Οστική Ηλικία
XH	Χρονολογική Ηλικία
CPP	Central Precocious Puberty
EP	Early Puberty
BMI	Body Mass Index

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Κατά τη διάρκεια της πανδημίας Covid-19 αρκετοί επιστήμονες σε διάφορες χώρες του κόσμου έκαναν ταυτόχρονα την ίδια παρατήρηση: η προσέλευση των περιστατικών με υποψία πρώιμης ή νωρίς ήβης αυξήθηκε σημαντικά συγκριτικά με τα προηγούμενα έτη. Έτσι διενεργήθηκε ένας μεγάλος αριθμός ερευνών πάνω στο συγκεκριμένο θέμα με σκοπό την επιβεβαίωση της αρχικής παρατήρησης και τη συσχέτιση με τις αλλαγές που επέφερε η πανδημία είτε άμεσα είτε έμμεσα στο ανθρώπινο σώμα και ειδικά στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Σκοπός: Αυτή η αναδρομική μελέτη στοχεύει στην αξιολόγηση των χαρακτηριστικών των παιδιών που προσήλθαν για πρώτη φορά ή παρακολουθούνταν ήδη σε ιδιωτικό παιδοενδοκρινολογικό ιατρείο στο Ηράκλειο της Κρήτης και εμφάνισαν πρώιμα ή νωρίς δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου, κατά τη διάρκεια της πανδημίας Covid-19 (Απρίλιος 2020- Μάρτιος 2022) συγκριτικά με τους αντίστοιχους ασθενείς τα 5 προηγούμενα έτη (Μάρτιος 2015 – Μάρτιος 2020).

Μεθοδολογία: Ο πληθυσμός της μελέτης (134 παιδιά) χωρίστηκε αρχικά σε 2 ομάδες ανάλογα με την περίοδο της κλινικής διαπίστωσης των σημείων ήβης, πριν ή μετά την πανδημία Covid-19. Έπειτα χωρίστηκαν στις επιμέρους υποομάδες ανάλογα με την τελική διάγνωση, σε παιδιά με ΚΠΗ (Κεντρική Πρώιμη Ήβη) πριν και μετά την πανδημία (θήλεα <8 ετών και άρρενα <9 ετών), παιδιά με ΝΗ (Νωρίς Ήβη) πριν και μετά την πανδημία (θήλεα >8 αλλά <9 ετών και άρρενα >9 και <10 ετών), θήλεα με πρώιμη παροδική θηλαρχή πριν και μετά την πανδημία (Tanner II στήθους <8 ετών).

Αποτελέσματα: Από το σύνολο των 134 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, οι 70 (49,2%) παρουσίασαν πρώιμα ή νωρίς δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου κατά την πανδημία (Απρίλιος 2020 – Μάρτιος 2022) ενώ οι υπόλοιποι 64 (47,7%) πριν από αυτή (Μάρτιος 2015 – Μάρτιος 2022). Παρατηρήσαμε λοιπόν αύξηση από 13 περιστατικά /έτος πριν την πανδημία σε 35 περιστατικά /έτος κατά την πανδημία, αύξηση 169,2% / έτος των περιστατικών πρώιμης ή νωρίς εμφάνισης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου στην περίοδο της πανδημίας Covid-19 συγκριτικά με τα προηγούμενα έτη. Συγκεκριμένα στην περίοδο πριν την πανδημία διαγνώστηκαν 28 (43.8%) ασθενείς με ΚΠΗ, 36 ασθενείς με ΝΗ (56.3%) και κανένας ασθενής με παροδική θηλαρχή. Στην περίοδο κατά τη διάρκεια της

πανδημίας 28 ασθενείς (40%) διαγνώστηκαν με ΚΠΗ, 38 (54.3%) με ΝΗ και 4 (5.7%) διαγνώστηκαν με παροδική πρώιμη θηλαρχή. Στους ασθενείς που διαγνώστηκαν με πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου κατά την πανδημία παρατηρήθηκε καθυστέρηση με μέση τιμή 5 μήνες από την παρατήρηση των πρώτων σημείων ήβης μέχρι της εξέτασης από ειδικό ιατρό συγκριτικά με τους ασθενείς που διαγνώστηκαν πριν την περίοδο της πανδημίας ($p=0.035$). Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών όπως το βάρος γέννησης, ο τρόπος τοκετού και η ηλικία εμμήνου ρύσεως της μητέρας δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά για τις ομάδες πριν και μετά την πανδημία. Οι ασθενείς με διάγνωση ΚΠΗ κατά τη διάρκεια της πανδημίας παρουσίασαν μεγαλύτερη μέση τιμή BMI συγκριτικά με τους ασθενείς με αντίστοιχη διάγνωση πριν την πανδημία (18.3 ± 2.3 vs 17 ± 2.5), $P=0.05$. Οι υπόλοιποι ανθρωπομετρικοί παράμετροι: το ύψος, το βάρος και ο ρυθμός κατά μήκος αύξησης/6μηνο ήταν παρόμοιοι στις επιμέρους ομάδες πριν και κατά την πανδημία. Όσον αφορά τον ορμονολογικό έλεγχο, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στη μέση τιμή της E2 στην ομάδα των ασθενών με ΝΗ κατά την πανδημία, συγκριτικά με την ίδια τιμή στην αντίστοιχη ομάδα πριν την πανδημία ($26,8 \pm 23,7$ pg/ml vs $15,8 \pm 11$ pg/ml), $P=0.025$. Τέλος τα ευρήματα από τον απεικονιστικό έλεγχο και η διαφορά ΟΗ – ΧΗ ήταν παρόμοια στις ομάδες ΚΠΗ και ΝΗ πριν και μετά την πανδημία.

Συμπεράσματα: Στην περίοδο των 2 ετών της πανδημίας Covid-19 καταγράφηκε μεγαλύτερη μέση τιμή BMI, στατιστικά σημαντική αύξηση στη μέση τιμή της E2 στην ομάδα των ασθενών με ΝΗ και κυρίως αύξηση κατά 169,2 % των περιστατικών πρώιμης ή νωρίς εμφάνισης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου συγκριτικά με τα προηγούμενα 5 έτη. Επίσης, διαπιστώθηκε καθυστέρηση μέσης τιμής τους 5 μήνες όσον αφορά το χρονικό διάστημα από την πρώτη παρατήρηση των σημείων ήβης μέχρι την πρώτη εξέταση στο παιδοενδοκρινολογικό ιατρείο για τους ασθενείς που διαγνώστηκαν κατά την πανδημία. Η παρούσα μελέτη υποστηρίζει τη ραγδαία μεταβολή του τρόπου ζωής λόγω της πανδημίας και του κοινωνικού αποκλεισμού με την υψηλότερη επίπτωση της πρώιμης ή νωρίς εμφάνισης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου στον παιδιατρικό πληθυσμό.

ABSTRACT

Background: During Covid-19 pandemic several scientists from different countries of the world did the same observation at the same period: the number of outpatient consultations for suspected precocious or early puberty was increased compared to the previous years. In order to clarify this observation and to connect this incidence with the evident changes that pandemic induced on human body either directly or indirectly, a number of studies have been conducted on this subject.

Objective: This retrospective study aims at the evaluation of the characteristics of children that referred for the first time or were already being monitored at a private child endocrinology clinic at Heraklion of Crete and developed precocious or early secondary sexual characteristics during the pandemic covid 19 period (April 2020 – March 2022) compared to the patients presenting with the same clinical picture the last 5 years. (March 2015 – March 2020).

Methods: The study population (134 children) divided in 2 teams according to the period of the first clinical diagnosis of the pubertal signs: before or after pandemic Covid-19. Afterwards we divided patients in subgroups according to the final diagnosis: children with Central Precocious Puberty before and after pandemic (girls <8 years and boys <9years), children with Early Puberty before and after pandemic (girls>8 but <9 years and boys >9 and <10 years), girls with transient thelarche before and after pandemic (Tanner II breast <8 years).

Results: Of the total of 134 patients who participated the study, 70 (49.2%) presented with early secondary sexual features during pandemic (April 2020 – March 2022), while the remaining 64 (47,7%) before that (March 2015 – March 2022). We observed therefore an increase from 13 cases/year to 35 cases/year during the period of covid 19 pandemic, 169,2% increase in cases of precocious or early presentation of secondary sexual characteristics in the period of covid-19 pandemic compared to the previous years. Specifically, in the period before the pandemic, 28 (43.8%) patients were diagnosed with CPP, 36 patients with EP (56.3%) and no patient with transient thelarche. In the period during the pandemic 28 patients (40%) were diagnosed with CPP, 38 (54.3%) with EP and 4 (5.7%) with transient early thelarche. We observed that the patients diagnosed with precocious or early puberty during pandemic had a 5-month median delay from the first observation of signs of puberty until the examination from a special doctor, comparing

with the group diagnosed before pandemic ($p=0.035$). The basic characteristics of the patients such as birth weight, the mode of delivery and the maternal age of menarche did not show a statistically significant difference for the pre- and post-pandemic groups. Patients diagnosed with CPP during the pandemic had a higher mean BMI compared to patients with the same diagnosis before the pandemic (18.3 ± 2.3 vs 17 ± 2.5), $P=0.05$. The remaining anthropometric parameters: height, weight, BMI and height growth rate in 6 months were similar for the other groups before and during the pandemic. Regarding the hormonal control, a statistically significant increase was observed in the mean value of E2 in the group of patients with EP during the pandemic, compared to the E2 mean value in the corresponding group before the pandemic ($26,8 \pm 23,7$ pg/ml vs $15,8 \pm 11$ pg/ml), $P=0.025$. Finally, the imaging findings and the Bone Age-Chronological Age difference were similar in the CPPI and EP groups before and after the pandemic.

Conclusion: The 2 years of covid 19 pandemic (2020-2022) we observed a higher rate of BMI, a statistically significant increase in the mean value of E2 for the patients with EP and above all, an increase of 169,2 % for the cases of precocious or early development of secondary sexual characteristics comparing to the previous 5 years. Also, we observed a delay with average price of 5 months from the first presentation of puberty signs till the first examination at the child endocrinology clinic for the patients during the covid-19 pandemic. The present study corroborates the recently reported association between the abrupt and rapid change of lifestyle due to the pandemic Covid-19 and the lockdown is associated with a higher incidence of precocious or early onset of secondary sexual characteristics in the pediatric population.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΙ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΕΙΣ

1.1.1 Ορισμός ήβης

Η εφηβεία αποτελεί μεταβατική περίοδο από την παιδική στην ενήλικη ζωή, κατά την οποία τα άτομα υπόκεινται σε σωματικές και ψυχολογικές μεταβολές. Η ήβη αφορά σε μεταβολή που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εφηβείας η οποία σχετίζεται με την ωρίμανση του αναπαραγωγικού συστήματος. Οι φυσικές μεταβολές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εφηβείας περιλαμβάνουν την ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου (τρίχωση μασχαλών και εφηβαίου και στα δύο φύλα, ανάπτυξη μαζικού αδένος στα θήλεα, αύξηση του μήκους του πέους στα αρρένα, την ανάπτυξη των γονάδων (ωοθηκών-όρχεων), την επιτάχυνση της καθ' ύψος αύξησης και την απόκτηση της αναπαραγωγικής ικανότητας. (1) Κατά την ενήβωση ενεργοποιούνται δύο διαφορετικά μονοπάτια παραγωγής των στεροειδών του φύλου: η γοναδαρχή ή ήβη που σχετίζεται με την ωρίμανση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση- γονάδες και η αδρεναρχή η οποία σχετίζεται με την ωρίμανση της δικτυωτής ζώνης των επινεφριδίων. Η ηλικία έναρξης της ήβης διαφέρει από άτομο σε άτομο και σχετίζεται με την καταγωγή, την πληθυσμιακή ομάδα, το φύλο, τη διατροφή, το επίπεδο διαβίωσης, την παρουσία χρόνιων νοσημάτων, την ηλικία ενήβωσης των γονιών, την έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταρράκτες και άλλους παράγοντες που ακόμα δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως.

Η ήβη φυσιολογικά εμφανίζεται στα κορίτσια σε ηλικίες 8 με 12 ετών και στα αγόρια 9 με 14 ετών. Αυτά τα όρια έχουν επιλεχθεί ώστε να βρίσκονται 2,5 με 3 σταθερές αποκλίσεις (2,5 – 3 SDs) κάτω και πάνω από τη μέση ηλικία ενήβωσης όπως αυτή έχει οριστεί από πληθυσμιακές μελέτες. (2) Ωστόσο στην κλινική πράξη για πρακτικούς λόγους η ηλικία εμφάνισης σημείων ήβης μεταξύ 8 με 9 ετών στα κορίτσια και 9 με 10,5 ετών στα αγόρια, θεωρείται όχι πρόωμη αλλά νωρίς ήβη και μπορεί να χρειαστεί παρέμβαση κατά περίπτωση. (3) (4)

1.1.2 Άξονας Υποθάλαμος - Υπόφυση - Γονάδες

Η ήβη και η αναπαραγωγική ικανότητα βρίσκονται υπό τον έλεγχο του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση -γονάδες (ΥΥΓ). Η GnRH (Gonadotropine Releasing Hormone) ή γοναδοεκλυτίνη ή LHRH (LH Releasing Hormone) είναι ο κεντρικός ρυθμιστής του ΥΥΓ άξονα, ο οποίος με τη σειρά του ρυθμίζει όλα τα στάδια της αναπαραγωγής. Ο άξονας ΥΥΓ τίθεται σε λειτουργία

στη μέση της κύησης αλλά η δραστηριότητά του μειώνεται με την εξέλιξη της κύησης καθώς αναστέλλεται από τα οιστρογόνα του πλακούντα. Κατά τη γέννηση οι GnRH νευρώνες έχουν σχηματιστεί πλήρως, όμως η λειτουργική ωρίμανση των νευρωνικών συνάψεων ολοκληρώνεται αργότερα και ειδικά κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Οι ορμόνες του πλακούντα απομακρύνονται από την κυκλοφορία τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση. Την πρώτη εβδομάδα ζωής, τα επίπεδα της FSH και της LH αρχίζουν να αυξάνονται ξανά και φθάνουν στο ανώτερο επίπεδο μεταξύ της πρώτης εβδομάδας και των 3 μηνών ζωής (mini puberty). Στη φάση αυτή τα επίπεδα FSH είναι υψηλότερα στα κορίτσια ενώ στα αγόρια επικρατεί η LH. Στα αγόρια οι LH και FSH μειώνονται μέχρι τους 6 με 9 μήνες ζωής ενώ στα κορίτσια παραμένουν σε υψηλότερα επίπεδα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα – μέχρι τα 3 με 4 χρόνια. (5) Στη συνέχεια ο άξονας παραμένει σε καταστολή και στα δύο φύλα μέχρι και την έναρξη της ήβης.

Ο άξονας ΥΥΓ λειτουργεί υπό την επίδραση νευρικών ερεθισμάτων από το ΚΝΣ αλλά και με αρνητικούς και θετικούς μηχανισμούς παλίνδρομης αλληλορύθμισης μέσω των οποίων οι περιφερικές ορμόνες ρυθμίζουν την έκκριση των κεντρικών ορμονών.

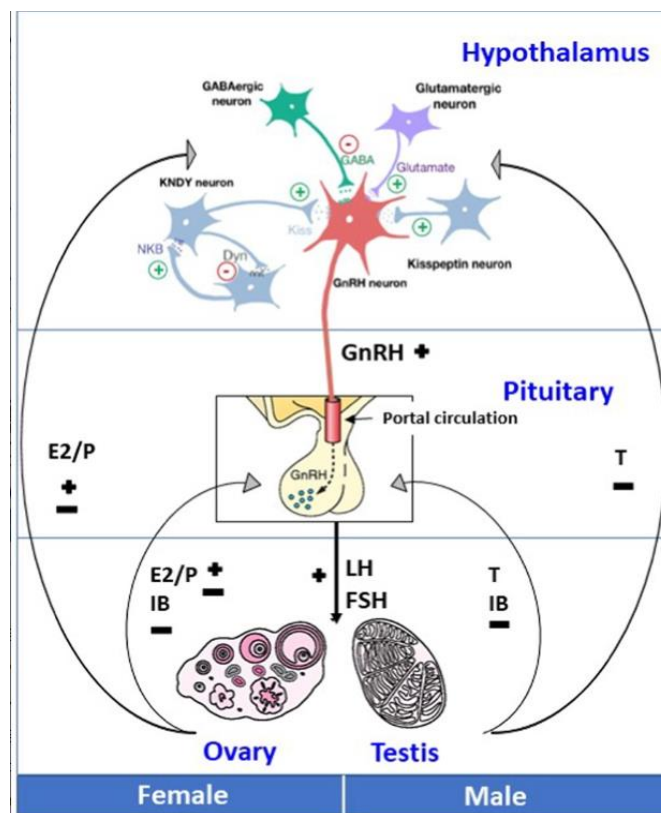
1.1.3 Αναπαραγωγικές ορμόνες της εφηβείας

1.1.3.1. GnRH ή LHRH ή Γοναδοεκλυτίνη

Η GnRH αποτελεί ένα δεκαπεπτίδιο που παράγεται από εξειδικευμένους νευρώνες στην προοπτική περιοχή του υποθαλάμου. Στη συνέχεια μέσω του πυλαίου συστήματος μεταφέρεται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (αδενοϋπόφυση), όπου διεγείρει την παραγωγή των γοναδοτροπινών: της ωχρινοτρόπου (LH) και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Η απέκκριση της GnRH τελικά συντονίζεται μέσω ισορροπίας ανασταλτικών - διεγερτικών νευρωνικών και νευρογλοιακών σημάτων. (Εικόνα 1). Η GnRH δεν απελευθερώνεται συνεχόμενα αλλά **κατά ώσεις** από τις νευρικές απολήξεις περίπου 1000 νευρώνων. Ο συγχρονισμός των νευρώνων ώστε να απελευθερώσουν ταυτόχρονα GnRH και να δημιουργήσουν συντονισμένη ώση αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία καθώς οι νευρώνες έχουν αυτόνομη ηλεκτρική δραστηριότητα και ταυτόχρονα υπόκεινται σε αυτοκρινή ρύθμιση μέσω του υποδοχέα GnRHR (GnRH-Receptor). Είναι πιθανό η ρύθμιση από πεπτίδια κλειδιά όπως η κισπεπτίνη, η νευροκίνη Β και η δυσορφίνη που παράγονται από τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου να ευθύνεται για το συντονισμό της παλμικής απέκκρισης της GnRH. (6) Από νευροφυσιολογικής πλευράς είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η παραγωγή και η απέκκριση της GnRH γίνεται από νευρώνες του υποθαλάμου που σχετίζονται κυρίως

με δύο περιοχές: την υποφυσιοτροπική περιοχή (τοξοειδής πυρήνας, κοιλιακός έσω πυρήνας και μέρος του πρόσθιου υποθαλάμου) και την προοπτική περιοχή. (7)

Μετά την ωρίμανση των συνάψεων, η GnRH ακολουθεί το μοτίβο έκκρισης των ενηλίκων. Στα άρρενα οι ώσεις της GnRH συμβαίνουν κάθε 2 ώρες ενώ στα θήλεα μεταβάλλονται ανάλογα με τη φάση του καταμήνιου κύκλου. Ακόμα οι διακυμάνσεις του πλάτους και της συχνότητας των GnRH ώσεων παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη των ορμονικών μεταβολών που τελικά ρυθμίζουν τον καταμήνιο κύκλο. Η συχνότητα των ώσεων της GnRH μειώνονται αναλογικά με την αύξηση της συγκέντρωσης της τεστοστερόνης και της προγεστερόνης και αυξάνονται με την αύξηση των οιστρογόνων. Ανάλογα με τη συχνότητα των GnRH ώσεων ενεργοποιείται επιλεκτικά η μεταγραφή των γοναδοτρόπων γονιδίων. Έτσι, χαμηλής συχνότητας ώσεις ευνοούν την έκκριση της FSH ενώ υψηλής συχνότητας ώσεις την έκκριση της LH. (8)



Εικόνα 1 Ρύθμιση της GnRH από κεντρικά και περιφερικά σήματα (5)

1.1.3.2 LH και FSH

Η LH και η FSH δρουν σε συγκεκριμένα κύτταρα των γονάδων διεγείροντας την απέκκριση των στεροειδών του φύλου και την γαμετογένεση. Πιο συγκεκριμένα, η LH διεγείρει τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων στα θήλεα ώστε να παράγουν πρόδρομες μορφές οιστρογόνων και τα κύτταρα Leydig στους όρχεις των αρρένων ώστε να παράγουν τεστοστερόνη. Η FSH δρα στο ωοθυλάκιο μετατρέποντας τις πρόδρομες μορφές οιστρογόνων σε οιστρογόνα και στα κύτταρα Sertoli των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων με σκοπό την παραγωγή του σπέρματος. Αυτή η σύνθετη διαδικασία οδηγεί στην αύξηση της παραγωγής οιστρογόνων και τεστοστερόνης και στην ανάπτυξη των μαστών και το σχηματισμό των έξω γεννητικών οργάνων των αρρένων αντίστοιχα. (9) (10)

1.1.3.3 Νευροενδοκρινική ρύθμιση της έκκρισης GnRH

Παρότι ο κεντρικός ρόλος της GnRH παραμένει αδιαμφισβήτητος, η αποτελεσματική δράση της απαιτεί τη συμμετοχή και άλλων νευρωνικών δικτύων. Για παράδειγμα, η απουσία έκφρασης του υποδοχέα οιστρογόνων άλφα (ER- alpha) στους GnRH νευρώνες υποδηλώνει την ανάγκη ενός ενδιάμεσου μονοπατιού σηματοδότησης για να μεσολαβήσει στην ανατροφοδότηση από τα στεροειδή του φύλου. (8) Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι ένα νευροπεπτίδιο που παράγεται από συγκεκριμένους νευρώνες του υποθαλάμου, η κισπεπτίνη, δρα ρυθμίζοντας την έκκριση της GnRH και μεσολαβεί στην ανατροφοδότηση των GnRH νευρώνων ως απάντηση στις συγκεντρώσεις των στεροειδών του φύλου. Αυτό το νευροπεπτίδιο απαιτείται για την έναρξη, την εξέλιξη της ήβης και τη διατήρηση της φυσιολογικής αναπαραγωγικής λειτουργίας (11) καθώς έχει φανεί ότι μεταλλάξεις που ενεργοποιούν και απενεργοποιούν τα γονίδια KISS1 και KISS1R οδηγούν σε πρώιμη ήβη ή σε αποτυχία ενήβωσης αντίστοιχα. (8) Οι νευρώνες κισπεπτίνης εκφράζουν υποδοχείς για τα στεροειδή του φύλου - σε αντίθεση με τους GnRH νευρώνες- και έτσι μεσολαβούν στην παλίνδρομη ρύθμιση των GnRH νευρώνων από τις συγκεντρώσεις των στεροειδών του φύλου στην κυκλοφορία. Η κισπεπτίνη διεγείρει την έκκριση της GnRH μέσω άμεσης δράσης στους GnRH νευρώνες, οι περισσότεροι από τους οποίους εκφράζουν τον υποδοχέα κισπεπτίνης KISS1r. Το KISS1 mRNA ρυθμίζεται θετικά ή αρνητικά από τα στεροειδή του φύλου. (12)

Οι κισπεπτίνες (KP), αποτελούν μια οικογένεια νευροπεπτιδίων που κωδικοποιούνται από το γονίδιο KISS1 το οποίο βρίσκεται στη θέση 1q32 και δρουν μέσω σύνδεσης και ενεργοποίησης του συνδεδεμένου με την πρωτεΐνη G υποδοχέα KISS1R. Έτσι επιδρούν στους

GnRH νευρώνες αυξάνοντας την έκκριση των γοναδοτροπινών LH και FSH κατά τη διάρκεια της ήβης. Όσο αυξάνονται τα επίπεδα κισπεπτίνης, τόσο αυξάνεται και το εύρος καθώς και η συχνότητα της παλμικής έκκρισης της GnRH. Οι νευρώνες κισπεπτίνης φαίνεται λοιπόν να αποτελούν το “χαμένο σύνδεσμο” μεταξύ των στεροειδών του φύλου και της ρύθμισης της GnRH έκκρισης. Οι νευρώνες αυτοί είναι λοιπόν σημαντικοί για τη δημιουργία των σημάτων θετικής και αρνητικής ανατροφοδότησης από τα στεροειδή του φύλου στους GnRH νευρώνες.

Στη ρύθμιση των GnRH νευρώνων επιδρούν και άλλα νευροπεπτίδια και νευροδιαβιβαστές, όπως η νευροκίνη Β, η δυνορφίνη, το GABA και το γλουταμικό οξύ. Ανάλογα με τη φάση της ανάπτυξης (πριν ή μετά την ήβη) ή τη φάση του καταμήνιου κύκλου στις γυναίκες οι νευροδιαβιβαστές αυτοί ασκούν θετική ή αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση ως απάντηση σε ενδογενή και εξωγενή ερεθίσματα. (13) Μάλιστα υπάρχουν νευρώνες κισπεπτίνης οι οποίοι εκφράζουν ταυτόχρονα νευροκίνη Β και δυνορφίνη, ονομάζονται KNDy neurons και είναι ιδιαίτερα σημαντικοί για την έναρξη και την εξέλιξη της ήβης. Οι KNDy νευρώνες δρουν συνεργικά ώστε να προκαλέσουν συγχρονισμένη παλμική έκκριση της GnRH μέσω της ρύθμισης της νευροδραστικότητας των άλλων KNDy κυττάρων. (8)(12)

1.2 Μηχανισμός έναρξης της ήβης

Κατά καιρούς έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες για τον μηχανισμό που προκαλεί το έναυσμα για την έναρξη της ήβης και την αφύπνιση του υποθαλάμου χωρίς όμως να έχει επιβεβαιωθεί κάποια από αυτές. Το βέβαιο είναι ότι η έναρξη της ήβης οφείλεται τελικά στην εκρηκτική αύξηση της έκκρισης της GnRH από τον υποθάλαμο.

Πριν την ήβη, οι GnRH νευρώνες στον υποθάλαμο είναι πολύ ευαίσθητοι στην αρνητική ανατροφοδότηση (negative feedback) από τα επίπεδα οιστρογόνων και τεστοστερόνης. Αυτό σημαίνει ότι μια μικρή αύξηση στα επίπεδα αυτών των ορμονών οδηγεί σε άμεση αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση των GnRH νευρώνων, οπότε και στη μείωση των επιπέδων των ορμονών. Καθώς αυτές οι ορμόνες βρίσκονταν υπό καταστολή καθ' όλη τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, δεν επιδρούν στην εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Επίσης το κέντρο απέκκρισης GnRH στα θήλαα πριν την ήβη δεν απαντά στις συγκεντρώσεις οιστρογόνων. Κατά τη μετάβαση από την παιδική στην εφηβική ηλικία, η ευαισθησία των GnRH νευρώνων στην αρνητική ανατροφοδότηση αρχίζει να μειώνεται

σταδιακά. Η μειωμένη ευαισθησία της αρνητικής ρύθμισης λοιπόν οδηγεί στην αύξηση της συγκέντρωσης της GnRH στην κυκλοφορία. (14)

Η βασική ερώτηση όμως είναι ποιος είναι ο μηχανισμός που μειώνει τελικά την ευαισθησία των GnRH νευρώνων στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση. Κάποιες από τις πιο βάσιμες υποθέσεις είναι η υπόθεση του ενδογενούς ανασταλτικού συστήματος και η σωματομετρική υπόθεση.

1.2.1 Υπόθεση ενδογενούς ανασταλτικού σήματος

Σύμφωνα με την υπόθεση του ενδογενούς ανασταλτικού συστήματος, στην προεφηβική ηλικία υπάρχει ένα κεντρικό ανασταλτικό σύστημα το οποίο τίθεται σε ισχύ μετά τους πρώτους μήνες της ζωής και διαρκεί μέχρι και πριν την ήβη. Αυτή η υπόθεση βασίζεται στο γεγονός ότι η έκκριση της GnRH σε πιθήκους οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε γοναδεκτομή και σε ανθρώπους με δυσγενεσία γονάδων είναι αυξημένη κατά τη νεογνική περίοδο αλλά στη συνέχεια καταστέλλεται μέχρι τη χρονική στιγμή της έναρξης της ήβης. (13) Για παράδειγμα η ωθηκεκτομή σε προεφηβικούς θηλυκούς πιθήκους αποτυγχάνει να διεγείρει την παλμική έκκριση της GnRH, ενώ η ωθηκεκτομή σε θηλυκούς πιθήκους στην αρχή ή στη μέση της ήβης οδηγεί στην αυξημένη απελευθέρωση της GnRH που παρατηρείται μετά τη γοναδεκτομή. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η ηλικία της αύξησης της GnRH που παρατηρείται στην ήβη στους πιθήκους που έχουν υποβληθεί σε ωθηκεκτομή είναι παρόμοια με αυτή των πιθήκων με λειτουργικές ωθήκες. Οι δύο αυτές παρατηρήσεις υποστηρίζουν ότι η εφηβική αύξηση της έκκρισης της GnRH είναι ανεξάρτητη από τα στεροειδή του φύλου. (13) Οι Ojeda et al προτείνουν την ύπαρξη ενός υποθετικού μεταγραφικού συμπλέγματος το οποίο ελέγχει την ενεργοποίηση του μηχανισμού της ήβης στα θήλαα. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο το μεγαλύτερο επίπεδο ελέγχου ασκείται από αναστολείς των αναστολέων. Καθώς αυτά τα γονίδια αναστέλλουν άλλους αναστολείς η δράση τους αναμένεται να είναι χαμηλή κατά την παιδική ηλικία και αυξάνεται κατά την ήβη. (15)

1.2.2 Σωματομετρική υπόθεση

Σύμφωνα με τη σωματομετρική υπόθεση, για να ξεκινήσει η διαδικασία της ήβης είναι απαραίτητο το άτομο να διαθέτει ένα ορισμένο βάρος αλλά και ποσοστό λιπώδους ιστού καθώς η αναπαραγωγή, ειδικά στο γυναικείο φύλο είναι μια λειτουργία που απαιτεί ενέργεια. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται επίσης από το γεγονός ότι η παχυσαρκία έχει φανεί ότι επηρεάζει θετικά την ηλικία έναρξης της ήβης και αποτελεί έναν από τους λόγους πρώιμης ήβης σε πολλές χώρες στον κόσμο.(16) Από την άλλη, πολύ συχνά οι γυναίκες με ενεργειακό έλλειμμα παρουσιάζουν δευτεροπαθή αμηνόρροια.(17)

Η υπόθεση αυτή προτάθηκε για πρώτη φορά το 1970 από τους Frisch και Revelle (18) και έκτοτε, ειδικά μετά την ανακάλυψη της λεπτίνης το 1994, πολλοί ερευνητές αναζήτησαν τους μηχανισμούς του μεταβολικού ελέγχου της ήβης. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι υπάρχει ένα είδος αισθητήρα ομοιοστατικής ρύθμισης του σωματικού βάρους σε προεφηβικά τρωκτικά αλλά και στους ανθρώπους. (19) Ακόμα, διαφορετικές έρευνες που αφορούν και τα δύο φύλα έχουν αποδείξει ότι ο δείκτης μάζας σώματος του ατόμου έχει σχέση αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία έναρξης της ήβης.(19)

Η λεπτίνη συντίθεται και απεκκρίνεται κυρίως από τα λιποκύτταρα και σε φυσιολογικές συνθήκες βρίσκεται στην κυκλοφορία κατ' αναλογία της ποσότητας του λιπώδους ιστού που έχει το άτομο. Στα άτομα με μονογονιδιακές μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια λειτουργικότητας του γονιδίου της λεπτίνης (LEP) παρατηρείται σοβαρή παχυσαρκία και αποτυχία ενήβωσης. Σε διαφορετικά είδη θηλαστικών και στα δύο φύλα η λεπτίνη δρα αυξάνοντας την παλμική έκκριση της GnRH. Όμως το αν εκφράζονται ή όχι υποδοχείς της λεπτίνης στους GnRH νευρώνες αποτελεί θέμα διαμάχης μέχρι και σήμερα. (20) Ο ρόλος της λεπτίνης είναι κυρίως επικοινωνιακός και περιλαμβάνει την πληροφόρηση διαφόρων συστημάτων (όχι μόνο εκείνων που ρυθμίζουν το σωματικό βάρος) για το μέγεθος των ενεργειακών αποθεμάτων. Πράγματι η λεπτίνη πληροφορεί αρκετά διαφορετικούς άξονες - από το ανοσοποιητικό σύστημα μέχρι και τους άξονες που επιδρούν στην ανάπτυξη - για την ύπαρξη επαρκών ενεργειακών αποθεμάτων ώστε να μπορεί ο οργανισμός να ανταπεξέλθει στις διάφορες λειτουργίες. Σε μια μελέτη των Ahima RS et al το 1997 αποδείχθηκε ότι η χορήγηση λεπτίνης σε φυσιολογικά προεφηβικά θηλυκά ποντίκια επιτάχυνε των έναρξη της ήβης. (16) Εκτός όμως από τη λεπτίνη και η κισπεπτίνη έχει μελετηθεί για τη συμμετοχή της στη μεταβολική ρύθμιση της ήβης και δεν προκαλεί εντύπωση ότι η αρχική υπόθεση υποστήριζε ότι η λεπτίνη επηρεάζει τη χρονική στιγμή έναρξης της ήβης μέσω της ικανότητας της να επιδρά στο υποθαλαμικό Kiss1 σύστημα (21).

Το πιο πιθανό είναι να υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο νευροπεπτιδίων καθώς σε πολλά θηλαστικά έχει παρατηρηθεί η έκφραση υποδοχέων λεπτίνης στους νευρώνες κισπεπτίνης. Αποδείξεις για τη μεταβολική ρύθμιση του Kiss1 συστήματος, έχουν προκύψει από διαφορετικά πειράματα σε θηλαστικά όπου έχει παρατηρηθεί μειωμένη έκφραση και λειτουργικότητα του Kiss1 γονιδίου σε καταστάσεις ενεργειακού ελλείμματος. Παρόλα αυτά είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι πρόσφατα δεδομένα από μοντέλα ενηλίκων με αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο υποδηλώνουν ότι ενώ τα επίπεδα λεπτίνης άνω των φυσιολογικών μπορούν να αποτρέψουν την κατάσταση του υπογοναδισμού που σχετίζεται με τη νηστεία, η αντικατάσταση της λεπτίνης σε φυσιολογικά επίπεδα δεν αρκεί για να επαναφέρει στα φυσιολογικά επίπεδα την έκφραση του Kiss1 και συνεπώς τα επίπεδα LH σε περιπτώσεις ενεργειακού ελλείμματος. Επομένως δεν έχει αποκρυπτογραφηθεί πλήρως ο ρόλος και των πεπτιδίων αυτών στην έναρξη της ήβης. (21) Η βάση της μεταβολικής ρύθμισης της ήβης είναι κάτι πολύ πιο σύνθετο από την αλληλεπίδραση της λεπτίνης και της κισπεπτίνης και περιλαμβάνει τη συμμετοχή πρόσθετων περιφερικών σημάτων (π.χ. γκρελίνης, ινσουλίνης) καθώς και κεντρικών νευροπεπτιδίων (νευροπεπτίδιο Υ και μελανοκορτίνες). (21) Βέβαια αν λάβουμε υπόψιν ότι ο άξονας υποθάλαμος- υπόφυση- γονάδες και το κέντρο GnRH νευρώνων του υποθαλάμου αλληλεπιδρούν με μία πληθώρα νευρώνων, νευροδιαβαστών και ορμονών είναι πιο πιθανό η ήβη να μην επέρχεται μέσω ενός μόνο συγκεκριμένου μηχανισμού, αλλά να επηρεάζεται ταυτόχρονα από διαφορετικά μονοπάτια ως απάντηση σε μεταβολές του εσωτερικού και του εξωτερικού περιβάλλοντος που προκαλούν την ενεργοποίηση ή την απενεργοποίηση διαφόρων γονιδίων. (15)

1.3 Ηλικία έναρξης της ήβης και παράγοντες που την επηρεάζουν

Η μετάβαση από την παιδική στην αναπαραγωγική ηλικία στον υγιή πληθυσμό συμβαίνει μέσα σε ένα ευρύ ηλικιακό φάσμα. Βάση κλινικών και εργαστηριακών δοκιμασιών και οροσήμων που αντιπροσωπεύουν τους δείκτες έναρξης της ήβης, το φάσμα των ηλικιών προσεγγίζει μία κανονική κατανομή. Από μελέτες που έχουν διεξαχθεί παγκοσμίως, έχει καθιερωθεί ότι η ηλικία έναρξης της ήβης για τα αγόρια είναι τα 9 με 14 έτη ενώ για τα κορίτσια τα 8 με 12 έτη. (22) Τελευταία έχει προταθεί η μεταβολή των ορίων αυτών για συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες, όπου έχει παρατηρηθεί πρωιμότερη ήβη. Βέβαια θα πρέπει να υπάρχει μεγάλη προσοχή στην τήρηση αυστηρών ηλικιακών ορίων για τη διάγνωση της πρώιμης ήβης καθώς υπάρχει κίνδυνος να μη γίνει η ανάλογη διερεύνηση και να μην αξιολογηθούν επικίνδυνες για τη ζωή καταστάσεις. (23) Κατά μέσο όρο η ηλικία

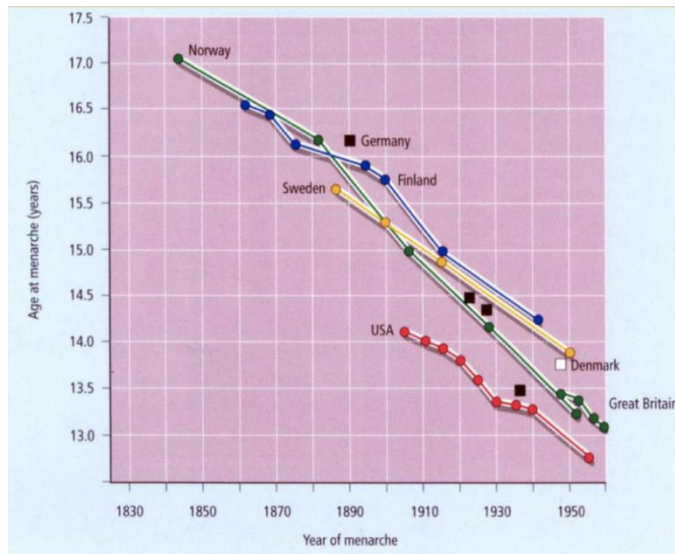
έναρξης της ήβης για τα κορίτσια είναι τα 11 έτη ενώ για τα αγόρια τα 12. Για το γυναικείο πληθυσμό η μέση ηλικία έναρξης της εμμηναρχής είναι τα 12,4 χρόνια.(24)

Υπάρχουν αρκετές παθολογικές και μη καταστάσεις οι οποίες με διαφορετικούς μηχανισμούς επιδρούν θετικά ή αρνητικά στην ηλικία της γοναδαρχής. Τα στάδια της ήβης και στα δύο φύλα ακολουθούν ένα συγκεκριμένο μοτίβο: επιτάχυνση της κατά μήκος αύξησης, ανάπτυξη μαστών/ αύξηση όγκου των όρχεων, αύξηση της τριχοφυΐας μασχαλών & εφηβαίου και τέλος εμμηναρχή & σπερμαρχή αντίστοιχα στα κορίτσια και στα αγόρια .Η ολοκλήρωση των επιμέρους σταδίων της ενήβωσης απαιτεί κατά μέσο χρονικό διάστημα 4,5 ετών (εύρος 1,5-6 χρόνια).(1)

1.3.1 Γενετικοί , περιβαλλοντικοί και διατροφικοί παράγοντες

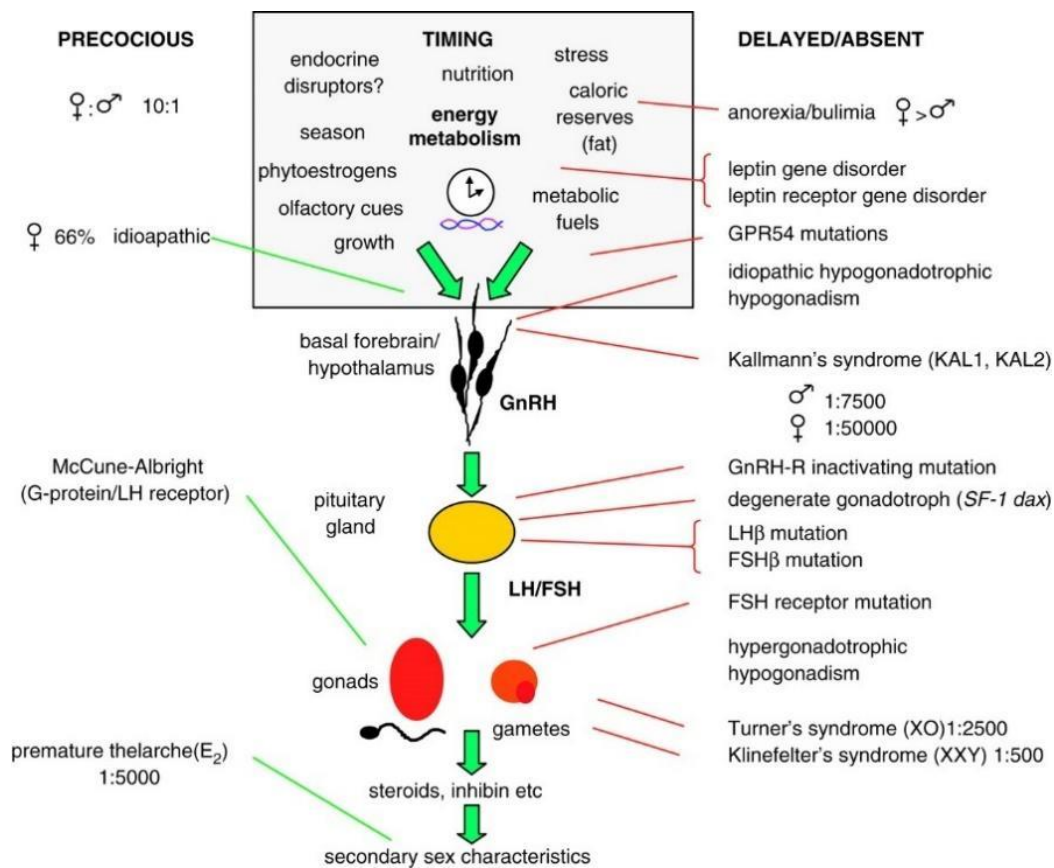
Οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν αδιαμφισβήτητα πολύ σημαντικό ρόλο στην ηλικία έναρξης της ήβης και στη διακύμανση που υπάρχει μεταξύ των ατόμων, γεγονός που αποδεικνύεται από την παρόμοια ηλικία εμμηναρχής σε μέλη της ίδιας εθνικής ομάδας καθώς και σε ζεύγη μητέρας- κόρης και συγγενών. Σύμφωνα με τον Grotzinger et al η ήβη και η εξέλιξή της εκτιμάται ότι είναι κληρονομήσιμη κατά 50- 75 %.(25) Άλλοι παράγοντες όπως η εθνικότητα, οι διατροφικές συνήθειες και οι κοινωνικές τάσεις, έχει φανεί ότι επίσης επηρεάζουν το φυσιολογικό εύρος της ηλικίας έναρξης της ήβης. Ακόμα μία ειδική μορφή σεξουαλικής προωρότητας έχει παρατηρηθεί σε παιδιά αναπτυσσόμενων χωρών που υιοθετήθηκαν από οικογένειες στη Δυτική Ευρώπη. Η εμφάνιση νωρίς ή πρώιμης σεξουαλικής ωρίμανσης σε μια τόσο ξεχωριστή περίπτωση όπως αυτή της αλλαγής του περιβάλλοντος περιγράφηκε για πρώτη φορά σε κορίτσια από την Ινδία που υιοθετήθηκαν στη Σουηδία. (26) Σύμφωνα με μελέτες, ακόμα και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο μιας χώρας αποτελεί έναν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την ηλικία έναρξης της ήβης. Είναι πολύ σημαντικό λοιπόν τα ηλικιακά όρια που χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν την προωρότητα ή την καθυστέρηση της ήβης να αξιολογούνται ανάλογα με την εθνικότητα ή την πληθυσμιακή ομάδα και να αναθεωρούνται τακτικά. (27)

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μία τάση προς πρωιμότερη ενήβωση συγκριτικά με τις προηγούμενες δεκαετίες (Εικόνα 2). Αυτό έχει συσχετιστεί με μεταβολές στο σωματικό βάρος, την παχυσαρκία, την έκθεση σε περιβαλλοντικούς - ενδοκρινικούς διαταράκτες και σε στρεσογόνες καταστάσεις. (28) Βέβαια, το 1997 η Αμερικάνικη Εταιρεία Παιδιατρικής δημοσίευσε μία συγχρονική μελέτη η οποία υποστηρίζει ότι παρότι η ήβη ξεκινάει σε μικρότερες ηλικίες από ότι τα προηγούμενα χρόνια, η εμμηναρχή δεν συμβαίνει σε μικρότερες ηλικίες και έτσι η ήβη στην πραγματικότητα δεν ολοκληρώνεται νωρίτερα.(29)



Εικόνα 2 Γραφική παράσταση της μέσης ηλικίας εμμηναρχί στα κορίτσια τα τελευταία 180 χρόνια. Φαίνεται ότι με την πάροδο του χρόνου έχει μειωθεί σημαντικά η ηλικία εμμηναρχί καθώς παράλληλα υπήρχε βελτίωση στην ποιότητα και την ποσότητα του φαγητού. (12)

Σε επίπεδο ατόμου λοιπόν, η στιγμή της έναρξης της ήβης καθορίζεται σημαντικά από κληρονομικούς παράγοντες καθώς και από διαφορετικούς ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες που επιδρούν στο γενετικό αποτύπωμα . Τόσο η έναρξη της ήβης όσο και η μετέπειτα λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από το εσωτερικό και το εξωτερικό περιβάλλον. Ως εκ τούτου η μεγάλη μεταβλητότητα που παρατηρείται στην ηλικία έναρξης και στην εξέλιξη της ήβης , αποδεικνύει ότι η στιγμή της αφύπνισης του υποθαλάμου και της έναρξης της ήβης δεν σχετίζεται άμεσα με τη χρονολογική ηλικία του ατόμου. Διαφορετικοί νευροδιαβιβαστές και νευροτροποποιητικά συστήματα επιδρούν στο δίκτυο έκκρισης GnRH μεταφέροντας πληροφορίες για τα μεταβολικά αποθέματα, τις αποθήκες ενέργειας, τη σωματική ανάπτυξη, τον κερκάρδιο ρυθμό, το στρες και για άλλα ερεθίσματα από το περιβάλλον. Επομένως δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι μεγάλος αριθμός νευροδιαβιβαστών και νευροπεπτιδίων εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των GnRH νευρώνων. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3 η χρονική στιγμή έναρξης της ήθης βρίσκεται υπό τον κεντρικό έλεγχο της έκκρισης GnRH και ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες δρούν σε διαφορετικά σημεία του άξονα (32)

1.3.2 Επιγενετικοί παράγοντες

Στις μέρες μας είναι αποδεδειγμένο ότι η ήθη ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από επιγενετικούς μηχανισμούς. Η επιγενετική είναι η επιστήμη που μελετά κληρονομικές αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων η οποίες όμως δεν αλλάζουν την ακολουθία του DNA. Μέσω της επιγενετικής ρύθμισης, όλα τα γονίδια του οργανισμού εκφράζονται σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή και σε συγκεκριμένο ιστό, συμπεριλαμβανομένων αυτών που σχετίζονται με την λειτουργία του άξονα ΥΥΓ. Προς το παρόν έχουν αναγνωριστεί 5 επιγενετικοί μηχανισμοί: α) η μεθυλίωση του DNA, β) οι τροποποιήσεις των ιστονών, γ) οι αλλαγές στη δομή των χρωματινών, δ) τα επιλεγμένα μη κωδικοποιημένα μικρά RNA και ε) μεταγραφικοί ρυθμιστές μεγάλης εμβέλειας. Η ηλικία εμμηναρχής στα κορίτσια έχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τη μεθυλίωση του DNA, ενώ ομάδες δινοκυκλεσιδίων μεθυλιωμένης φωσφορικής γουανίδης (CpG) σχετίζονται με αλλαγές στα επίπεδα της γοναδοτροπίνης και της τεστοστερόνης σε αγόρια στα αρχικά στάδια της ήθης. (30)

1.3.3 Ενδοκρινικοί διαταράκτες

Στη σύγχρονη ζωή οι άνθρωποι έρχονται σε επαφή με πολλές διαφορετικές χημικές ουσίες. Ένα πολύ μεγάλο μέρος αυτών των ουσιών έχουν την ικανότητα να διαταράζουν το ενδοκρινικό σύστημα καθώς μπορούν να συνδεθούν με ορμονικούς υποδοχείς και να οδηγήσουν στην ενεργοποίηση ή την απενεργοποίηση ενδογενών ορμονικών μονοπατιών. Συγκεκριμένα διάφορα φυτοφάρμακα, πολυβρωμιωμένα επιβραδυντικά φωτιάς και πλαστικοποιητές έχουν μελετηθεί σε σχέση με τη διαφοροποίηση των γονάδων και την ήβη δεδομένου ότι είναι πιθανό να ασκούν οιστρογονικές, ανδρογονικές ή αντί- ανδρογονικές δράσεις. Σε μελέτες που έχουν διενεργηθεί σε αρουραίους έχει φανεί ότι η έκθεση σε αντίστοιχες χημικές ουσίες μπορεί να προκαλέσει πρωιμότερη ή καθυστερημένη ενήβωση και αυτό φαίνεται να εξαρτάται από τη χρονική περίοδο και τη διάρκεια της έκθεσης. Παρότι έχει παρατηρηθεί ότι τα παιδιά σήμερα εισέρχονται στην ήβη σε μικρότερες ηλικίες συγκριτικά με τα προηγούμενα χρόνια, υπάρχει συγχρόνως μία τάση για πιο καθυστερημένη ολοκλήρωση της ήβης. (31) Για το φαινόμενο αυτό έχει σχηματιστεί η υπόθεση ότι ευθύνονται κατά ένα μέρος οι χημικοί διαταράκτες. (30) Είναι βέβαια δύσκολο να υπάρξει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών της ήβης και των ενδοκρινικών διαταρακτών δεδομένου ότι τα άτομα έρχονται ταυτόχρονα σε επαφή με πολλές διαφορετικές χημικές ουσίες.

1.3.4 Λιπώδης ιστός και παχυσαρκία

Η ύπαρξη άμεσης σύνδεσης μεταξύ της προεφηβικής πρόσληψης βάρους και της ηλικίας έναρξης της ήβης έχει διαπιστωθεί εδώ και αρκετές δεκαετίες . Η επιδημία της παιδικής παχυσαρκίας που παρατηρείται παγκοσμίως έχει κατηγορηθεί για την μικρότερη ηλικία έναρξης ήβης στο σύγχρονο πληθυσμό. Σύμφωνα λοιπόν με τη σωματομετρική υπόθεση που αναφέρθηκε παραπάνω, η λεπτίνη παίζει βασικό ρόλο στη διαδικασία αυτή καθώς εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και δρα ως αγγελιοφόρος μεταφέροντας πληροφορίες για το λίπος και την ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού. (30)

1.3.5 Γαστρεντερικός άξονας

Μια από τις μεγαλύτερες ανακαλύψεις της τελευταίας δεκαετίας είναι ο ρόλος του μικροβιώματος του εντέρου στην ομοίωση του οργανισμού. Πράγματι, αυτό το ποικιλόμορφο οικοσύστημα που φιλοξενείται στο ανθρώπινο σώμα αλληλεπιδρά με τον εγκέφαλο και για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται πλέον ο όρος άξονας μικροβιώματος – εντέρου- εγκεφάλου. Κατά την εφηβεία παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές στον πληθυσμό

και στα είδη του μικροβιώματος που επικρατούν στο γαστρεντερικό σύστημα συγκριτικά με την παιδική ηλικία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μεταμόσχευση μικροβιώματος από ενήλικο αρσενικό αρουραίο σε προεφηβικό θηλυκό αρουραίο οδήγησε στην αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης, γεγονός που υποδηλώνει τον πιθανό ρόλο του μικροβιώματος στην παραγωγή των ορμονών. (32) Βέβαια χρειάζεται να γίνουν ακόμα πολλές μελέτες για να επιβεβαιωθεί και να αποσαφηνιστεί ο ρόλος του μικροβιώματος στο φαινόμενο της ήβης.

Η γκρελίνη αποτελεί ένα ακόμη σημαντικό ρυθμιστή του γαστρεντερικού άξονα και της εφηβικής ανάπτυξης. Πρόκειται για ένα πεπτίδιο που εκκρίνεται κυρίως από το στομάχι και λειτουργεί ως σήμα ενεργειακού ελλείμματος με τη συγκέντρωσή της να αυξάνεται κατά τη νηστεία και να πέφτει μετά από κατανάλωση τροφής. Μαζί με τη λεπτίνη αποτελούν ρυθμιστές της ενεργειακής ομοιόστασης. Ο υποδοχέας της γκρελίνης (GHSR-1a) εκφράζεται στον ΥΥΓ άξονα και η γκρελίνη έχει αρνητική δράση στην παλμική έκκριση της LH και στην παραγωγή των στεροειδών του φύλου.

Επιπρόσθετα ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 21 (FGF21) φαίνεται να παίζει ρόλο στην έναρξη της ήβης. Ο FGF21 αποτελεί ηπατοκίνη που εκκρίνεται στη νηστεία και ρυθμίζει τη συστηματική απάντηση του οργανισμού κατά τη διάρκεια της νηστείας. Όσον αφορά την ήβη έχει φανεί ότι δρα στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου και καταστέλλει τον καταρράκτη σηματοδότησης κισπεπτίνης. (30)

1.3.6 Εμβρυική ζωή και ψυχολογικό στρες

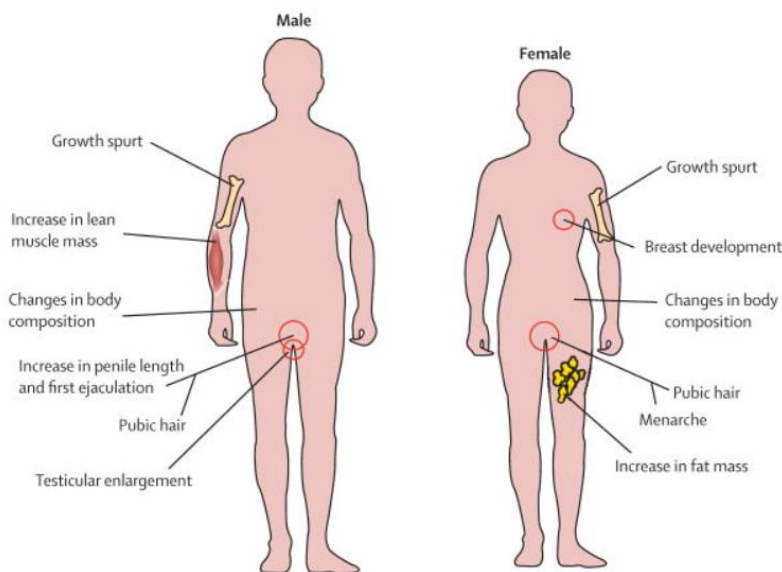
Σημαντικός αριθμός δεδομένων δείχνουν ότι οι αντιξοότητες στην προγεννητική και στην πρώτη βρεφική ηλικία σχετίζεται με πρωιμότερη αναπαραγωγική ωρίμανση. Σύμφωνα με τη θεωρία της Αναπτυξιακής Προέλευσης της Υγείας και της Νόσου (DOHaD) έχει προταθεί ότι το αναπτυσσόμενο έμβρυο τροποποιεί τις λειτουργίες του ομοιοστατικού συστήματος του οργανισμού σε απάντηση στα γεγονότα της πρώιμης ζωής. (33) Η προωρότητα στη σεξουαλική ωρίμανση που παρατηρείται σε αυτά τα παιδιά μπορεί να εξηγηθεί με βάση την παρακάτω θεωρία: όταν η εμβρυική ανάπτυξη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας, το αναπτυσσόμενο υποκείμενο πρέπει να γίνει πιο ικανό για να αναπαραχθεί σε μικρότερη ηλικία από την αναμενόμενη ώστε να ολοκληρωθεί ο κύκλος της ζωής. Από την άλλη πειράματα σε αρουραίους έχουν δείξει ότι τα ζώα των οποίων οι μητέρες καταναλώνουν μεγάλη περιεκτικότητα σε λιπαρά κατά τη διάρκεια της κύησης εμφάνισαν ήβη νωρίτερα από ότι τα ζώα της ομάδας ελέγχου. (30) Επομένως η αυξημένη πρόσληψη

βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου πρώιμης εμμηναρχής. Κατά συνέπεια η ενδοκρινική ομοιοστάση του οργανισμού πιθανόν επηρεάζεται από το περιβάλλον κατά τη διάρκεια της κύησης ενώ υπάρχουν σαφείς ενδείξεις μεταξύ του προγεννητικού διατροφικού περιβάλλοντος και της μεταγεννητικής ενδοκρινικής και αναπαραγωγικής λειτουργίας. (30) Τελικά δεν πρέπει να παραβλέψουμε την επίδραση του κοινωνικού στρες στην ηλικία έναρξης της ήβης καθώς οι στρεσογόνοι παράγοντες επηρεάζουν τη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου. Έτσι άτομα χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου ή αυτά που έχουν εκτεθεί σε τουλάχιστον 2 τραυματικές εμπειρίες φάνηκε ότι εισέρχονται στην ήβη σε μικρότερη ηλικία. (34) (35) Σύμφωνα με την υπόθεση επιτάχυνσης στρες (stress acceleration hypothesis) προτείνεται ότι στρεσογόνες καταστάσεις προάγουν τη σεξουαλική ωρίμανση πιθανόν ως μια εξελικτική απάντηση προσαρμογής. (30)

1.4 Φυσιολογική πορεία και φάσεις της ήβης

Η αύξηση του εύρους της παλμικής έκκρισης GnRH στην αρχή της ήβης οδηγεί στην αύξηση της βραδινής έκκρισης LH στα παιδιά πριν την κλινική παρατήρηση σταδίου Tanner II γεννητικών οργάνων ή/και μαστών. Η μέση συγκέντρωση LH και FSH αυξάνεται σταδιακά με την έναρξη της ήβης ταυτόχρονα με την αύξηση των συγκεντρώσεων των στεροειδών του φύλου, παρότι η LH αυξάνεται σε μεγαλύτερο βαθμό λόγω διαφορών που υπάρχουν στους μηχανισμούς ανατροφοδότησης και την ευαισθησία αυτών των δύο ορμονών. Η αρνητική ανατροφοδότηση από τα στεροειδή του φύλου στην υποθαλαμική παραγωγή GnRH και στην έκκριση γοναδοτροπινών αναπτύσσεται στη μέση της ήβης και κυριαρχεί της κεντρικής ανασταλτικής ρύθμισης.(6) Από την έναρξη της ήβης και μετά συμβαίνουν διάφορες σωματικές μεταβολές οι οποίες σχετίζονται με το φύλο, την ηλικία έναρξης και το ρυθμό εξέλιξης της ήβης καθώς και με άλλους παράγοντες. (Εικόνα 4)

Τα στάδια κατά Tanner ή αλλιώς ο δείκτης σεξουαλικής ωρίμανσης (sexual maturity rating-SMR), αποτελεί ένα αντικειμενικό σύστημα ταξινόμησης που χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της εξέλιξης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου των παιδιών κατά τη διάρκεια της ενήβωσης. Αναπτύχθηκε πρώτη φορά από τους Marshall και Tanner κατά τη διενέργεια μελέτης διαχρονικής παρακολούθησης από το 1940 έως το 1960 στην Αγγλία. Βασισμένοι σε δεδομένα παρατήρησης ανέπτυξαν ξεχωριστές κλίμακες ταξινόμησης για την ανάπτυξη των έξω γεννητικών οργάνων: πέος, όσχεο και όγκο όρχεων στα άρρενα, μαζικός αδένας στα θήλεα, τρίχωση εφηβαίου και μασχαλών και στα δύο φύλα. (36)



Εικόνα 4 Οι φυσικές μεταβολές και τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου που εμφανίζονται κατά την εξέλιξη της. (2) Οι σωματικές αλλαγές χρησιμοποιούνται για να ανιχνεύσουν τις μεταβολές που συμβαίνουν ως απάντηση στην ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΓ

1.4.1 Ανάπτυξη κοριτσιών κατά τη διάρκεια της ήβης

Τα κορίτσια εισέρχονται στην ήβη περίπου 1 χρόνο νωρίτερα από ότι τα αγόρια. Η έναρξη της ήβης ορίζεται κλινικά ως η μετάβαση από το στάδιο μαστών Tanner I στο στάδιο I και παρατηρείται συνήθως σε ηλικία από 8 έως 13 χρονών. Η κοινή συμφωνία για τα ηλικιακά όρια που αφορούν την έναρξη της ήβης παραμένει μεταξύ των Ευρωπαίων κλινικών ιατρών παρότι έχει παρατηρηθεί μια τάση προς πρωιμότερη ενήβωση στον ανεπτυγμένο κόσμο.(6) Η έναρξη της ήβης λοιπόν στα κορίτσια ακολουθεί την αύξηση της έκκρισης της GnRH και μπορεί να οριστεί καλύτερα ως μια εξαρτώμενη από τα οιστρογόνα ανάπτυξη των μαστών (θηλαρχή). Η αύξηση των οιστρογόνων είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του άξονα ΥΥΓ. Η τρίχωση του εφηβαίου (εφηβαρχή) ξεκινά ακολουθώντας την έκκριση ανδρογόνων από τα επινεφρίδια και τα ωοθυλάκια. Γενικά η τρίχωση του εφηβαίου συνήθως παρατηρείται λίγους μήνες μετά τη θηλαρχή. Βέβαια, η εφηβαρχή μπορεί να συμβεί και απουσία θηλαρχής ως αποτέλεσμα πρώιμης αδρεναρχής.

1.4.1.2 Θηλαρχή

Παρακάτω παρατίθενται τα 5 στάδια της ανάπτυξης των μαστών όπως περιγράφηκαν από τους **Marshall και Tanner το 1969, (B=Breast)**: (Εικόνα 5)

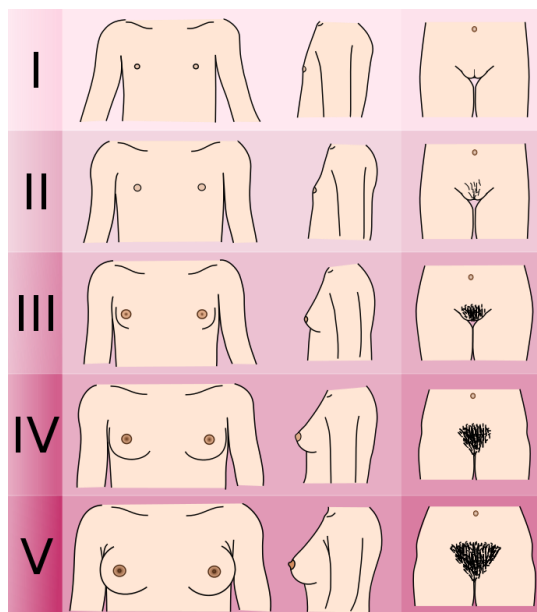
- **BI: προεφηβικό στάδιο** που παραμένει μέχρι την έναρξη της ήβης όπου η θηλαία άλως έχει διάμετρο μικρότερη των 2 εκατοστών. Οι θηλές μπορεί να παρουσιάζουν εισολκή, να είναι επίπεδες ή να εμφανίζουν μικρή υπέγερση.
- **BII:** στο στάδιο 2 ξεκινά η ανάπτυξη των μαστών με ορατή και ψηλαφητή υπέγερση. Η θηλαία άλως αρχίζει να αυξάνεται σε μέγεθος, η επιδερμίδα λεπταίνει και η θηλή αναπτύσσεται σε διαφόρους βαθμούς. Αυτές οι μεταβολές μπορεί να συμβούν νωρίτερα στον ένα μαστό. Πιθανό να υπάρχει ευαισθησία στην ψηλάφηση.
- **BIII:** χαρακτηρίζεται από περαιτέρω ανάπτυξη και διόγκωση του μαστού. Όταν το κορίτσι βρεθεί σε καθιστή θέση και παρατηρηθεί από πλάγια τότε η θηλή βρίσκεται στο μέσο επίπεδο του μαστού ή πάνω από αυτό. Ο σχηματισμός μικρών μαζικών αδένων ενήλικου είναι εμφανής.
- **BIV:** αυξάνεται η εναπόθεση λίπους στο μαστό. Η θηλαία άλως και η θηλή μεγαλώνουν κι άλλο και το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από την προεκβολή τους πέρα από το περίγραμμα του μαστού ως ένα δεύτερο λοφίδιο. Περίπου στα μισά κορίτσια αυτό το δεύτερο λοφίδιο είναι εμφανές και μπορεί να παραμείνει μέχρι και την ενηλικίωση.
- **BV:** ο μαστός στο στάδιο αυτό είναι ώριμος ως προς το σχήμα και το μέγεθος. Στις περισσότερες γυναίκες η θηλή έχει πιο έντονο χρωματισμό και οι αδένες Montgomery είναι ορατοί στην περιφέρεια της θηλαίας άλω. Η πλήρης ανάπτυξη του μαστού συνήθως ολοκληρώνεται σε 3- 3.5 χρόνια αλλά μπορεί να μην προχωρήσει πέραν του σταδίου 4 μέχρι την πρώτη εγκυμοσύνη. Το μέγεθος του μαστού δεν σχετίζεται με την ωρίμανσή του. (12)

1.4.2.2 Ανάπτυξη τρίχωσης εφηβαίου - εφηβαρχή

Η τρίχωση του εφηβαίου είναι αποτέλεσμα της έκθεσης στα ανδρογόνα. Στα κορίτσια τα ανδρογόνα αυτά, συμπεριλαμβανομένης της DHEA-S, είναι συνήθως επινεφριδιακής προέλευσης. Οι ωσθήκες επίσης παράγουν ανδρογόνα όπως η Δ4 ανδροστενδιόνη. Το στάδιο ανάπτυξης τρίχωσης του εφηβαίου PII κατά Tanner εμφανίζεται στα κορίτσια σε μέση ηλικία τα 10.5 έτη.

Τα στάδια της τρίχωσης του εφηβαίου σύμφωνα με τους **Tanner και Marshall** είναι τα παρακάτω (**P=Pubic hair**): (Εικόνα 5)

- **PI:** Δεν υπάρχει ηβική τριχοφυΐα.
- **PII:** Χαρακτηρίζεται από την πρώτη εμφάνιση τρίχωσης στην ηβική περιοχή όπου παρατηρούνται τρίχες με ελαφρώς σκούρο χρώμα, σγουρές ή ίσιες κατά μήκος των μεγάλων χειλέων.
- **PIII:** Η τρίχωση παραμένει αραιή αλλά οι τρίχες έχουν έντονα μαύρο χρώμα, είναι σγουρές και εκτείνονται επί του εφηβαίου.
- **PIV:** Τριχοφυΐα όπως της ενήλικης γυναίκας ως προς το πάχος και την υφή, μόνο που η τριχοφυΐα αυτή δεν κατανέμεται στην ίδια έκταση όπως στις ενήλικες και τυπικά δεν εκτείνεται επί των εσωτερικών επιφανειών των μηρών, με εξαίρεση ορισμένες εθνολογικές ομάδες.
- **PV:** Αυτό το στάδιο εμφανίζεται σε λίγες γυναίκες μετά την εφηβεία όπου η τρίχωση επεκτείνεται και στους μηρούς. (12)



Εικόνα 5 Στάδια κατά Tanner μαστού & εφηβαίου στα θήλεα άτομα. (33)

1.4.2.3 Εμμηναρχή

Ως εμμηναρχή ορίζεται η πρώτη εμφάνιση εμμήνου ρύσεως στα θήλεα άτομα και είναι αποτέλεσμα της αύξησης LH και FSH. Τυπικά συμβαίνει 1,5 με 3 χρόνια μετά την θηλαρχή και κατά μέσο όρο σε ηλικία 13 ετών. (37) Κατά τη διάρκεια της ήβης το ενδομήτριο πολλαπλασιάζεται και υποστρέφεται λόγω της διακύμανσης των επιπέδων οιστραδιόλης στο

πλάσμα. Αυτό συμβαίνει μέχρι το ενδομήτριο να αναπτυχθεί σε βαθμό όπου η μείωση της συγκέντρωσης των κυκλοφορούντων οιστρογόνων θα οδηγήσει στην απόπτωση του ενδομητρίου και στην πρώτη έμμηνο ρύση. Τα επίπεδα προγεστερόνης στο αίμα παραμένουν χαμηλά και αυξάνονται μετά την εμμηναρχή, γεγονός που υποδεικνύει ότι έχει συμβεί ωορρηξία. Η πρώτη ωορρηξία συμβαίνει κατά μέσο όρο 6 με 9 μήνες μετά την εμμηναρχή λόγω της ανωριμότητάς του συστήματος θετικής παλίνδρομης ρύθμισης από τα οιστρογόνα. (24) Η μέση ηλικία από τη διόγκωση των μαστών μέχρι την εμμηναρχή είναι περίπου 2 χρόνια. Αυτό βέβαια μπορεί να ποικίλει, όσο πιο νωρίς εμφανίζεται η θηλαρχή, τόσο μεγαλύτερος θα είναι και ο χρόνος μέχρι την εμμηναρχή. Η εμμηναρχή εξαρτάται από τα επίπεδα των ορμονών κατά την αρχή της ήβης και υψηλότερα επίπεδα οδηγούν σε πρωιμότερη εμφάνιση. Το 25- 50% των κοριτσιών παρουσιάζουν ανωορρηκτικούς κύκλους εμμήνου ρύσεως έως και τα πρώτα 4 χρόνια από την έναρξη της εμμηναρχής. Η εμμηναρχή εμφανίζεται μετά το εφηβικό άλμα κατά μήκους αύξησης και μετά η αύξηση γίνεται με πιο αργό ρυθμό. (23)

1.4.2.4 Ανάπτυξη έξω και έσω γεννητικών οργάνων

Από έρευνα που διεξήχθη στη Δανία το 1995 όπου μελετήθηκε η ανάπτυξη των έσω γεννητικών οργάνων 166 κοριτσιών ηλικίας 6.4 με 25 χρονών, διαπιστώθηκε αρχικά ότι η ωρίμανση των έσω γεννητικών οργάνων ξεκινά πριν την εμφάνιση κλινικών σημείων ήβης και συνεχίζει μέχρι και τη δεύτερη δεκαετία της ζωής. (38)

1.4.2.5 Ανάπτυξη Ωοθηκών

Η αύξηση των γοναδοτροπινών κατά τη διάρκεια της ήβης διεγείρει τις ωοθήκες ώστε να παράγουν οιστραδιόλη, η οποία είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου όπως η θηλαρχή, η ανάπτυξη των αναπαραγωγικών οργάνων, η κατανομή του λίπους στους γλουτούς και στο στήθος και η ωρίμανση των οστών. Το μέγεθος των ωοθηκών αυξάνεται και, ενώ πριν την ήβη οι ωοθήκες έχουν όγκο 0.5 cm^3 μετά την ήβη ο όγκος τους είναι περίπου 4 cm^3 . (39) Οι ωοθήκες αυξάνονται σε όγκο κατά τη διάρκεια της ήβης και σύμφωνα με τους N.A. Bridges et al υπάρχουν 2 περίοδοι όπου παρατηρείται αυξημένος ρυθμός ανάπτυξης. Η πρώτη περίοδος συμβαίνει περίπου στην ηλικία των 8 ετών και συμπίπτει με την αύξηση της έκκρισης ανδρογόνων, την αδρεναρχή και οφείλεται στη δράση των επινεφριδιακών ανδρογόνων στην αύξηση των ωοθηκών. Η δεύτερη περίοδος συμβαίνει αμέσως μετά την έναρξη της ήβης. (40)

1.4.2.6 Ανάπτυξη Μήτρας

Η μήτρα στα προεφηβικά κορίτσια έχει σχήμα δακρύου με τον λαιμό και τον ισθμό να αποτελούν μέχρι και τα 2/3 του συνολικού της όγκου. Με την αύξηση της συγκέντρωσης των οιστρογόνων στην κυκλοφορία, η μήτρα αποκτά σχήμα αχλαδιού με το σώμα να αυξάνεται σε μήκος και πάχος. (39) Από την ηλικία των 7 ετών και έπειτα, η αύξηση της μήτρας γίνεται αργά και προοδευτικά. Αρχικά η αναλογία σώματος: ισθμού μήτρας είναι 1:1 - προεφηβική μήτρα. Επίσης το ενδομήτριο είναι πολύ λεπτό – γραμμοειδές και δύσκολα είναι ορατό κατά την απεικόνιση. Κατά τη διάρκεια της ήβης η μήτρα αυξάνεται σε μέγεθος. Το σώμα μεγαλώνει περισσότερο από το λαιμό και έτσι η μήτρα αποκτά το κλασικό απιοειδές σχήμα. Στη φάση αυτή η αναλογία σώματος: ισθμού είναι 2:1 -μετεφηβική μήτρα. Το ενδομήτριο στη φάση αυτή είναι ορατό και έχει πάχος μεγαλύτερο των 2mm. Η παρουσία ωοθυλακίων (μικροκύστεις) σε οποιαδήποτε ηλικία είναι φυσιολογική. (41)

1.4.2.7 Ανάπτυξη έξω γεννητικών οργάνων

Κατά την εξέλιξη της ήβης παρατηρούνται επίσης αλλαγές στα έξω γεννητικά όργανα. Το αιδοίο αποκτά πιο οριζόντια θέση καθώς η πύελος αποκτά πρόσθια κλίση και αναπτύσσονται τα μικρά χείλη του αιδοίου. (39)

1.4.2 Στάδια ανάπτυξης αγοριών κατά τη διάρκεια της ήβης

Στα αγόρια, η συγκέντρωση τεστοστερόνης αυξάνεται από την έναρξη της ήβης μέχρι και την ολοκλήρωσή της και παράλληλα αυξάνεται ο όγκος των όρχεων, γεγονός που οφείλεται στην αύξηση των γενετικών κυττάρων και των κυττάρων Sertoli. Στην αρχή της ήβης η τεστοστερόνη είναι ανιχνεύσιμη μόνο νωρίς το πρωί. Αυτός ο κυρίως πρωινός ρυθμός έκκρισης της τεστοστερόνης κατά την αρχή και της ήβης μειώνεται με την ηλικία και αντικατοπτρίζει τις πρωινές και βραδινές τιμές των γοναδοτροπινών. Στα υγιή αγόρια, το φάσμα της έναρξης της ήβης είναι τα 9 με 14 χρόνια. (6) Το πρώτο σημείο έναρξης ήβης στα αγόρια είναι η αύξηση του όγκου των όρχεων άνω των 4 ml. Η μέση ηλικία έναρξης της ήβης στα αγόρια είναι τα 11.5 χρόνια. Η FSH ρυθμίζει την αύξηση των όρχεων διεγείροντας τα σπερματοφόρα σωληνάκια. Αντίθετα, η LH ενώ έχει μικρή επίδραση στην ανάπτυξη των όρχεων, αυξάνει την παραγωγή τεστοστερόνης. Κατά την εξέλιξη της ήβης αυξάνονται σταδιακά και τα επίπεδα τεστοστερόνης. Σε όγκο όρχεων 8 με 10 ml, τα επίπεδα τεστοστερόνης είναι αρκετά υψηλά ώστε να προκαλέσουν αρρενοποίηση (42). Σημαντικό

στάδιο της ενήβωσης των αρρένων ατόμων που σχετίζεται με τη γονιμότητα είναι η σπερμαρχή – η πρώτη απελευθέρωση σπερματοζωαρίων. Φαίνεται ότι στα περισσότερα αγόρια η σπερματογένεση ξεκινά περίπου κατά τη διάρκεια των σταδίων κατά Tanner GIV και GV στη μέση ηλικία των 14 ετών. Σε περίπτωση αρρενοποίησης χωρίς την αύξηση του όγκου των όρχεων θα πρέπει να γίνει διερεύνηση καθώς παραπέμπει σε μη υποθαλαμικής αιτιολογίας έναρξη της ήβης.

1.4.2.1 Ανάπτυξη πέους, όρχεων και οσχέου

Σύμφωνα με τους Marshall και Tanner περιγράφονται 5 διαφορετικά στάδια κατά την ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων των αγοριών κατά τη διάρκεια της ήβης (**G=Genitalia**): (Εικόνα 6)






- **G1**: Προεφηβική κατάσταση, οι όρχεις, το όσχεο και το πέος έχουν το ίδιο μέγεθος και σχήμα όπως αυτό ενός μικρού παιδιού
- **GII**: Οι όρχεις και το όσχεο γίνονται μεγαλύτερα, ο όγκος των όρχεων αυξάνεται και γίνεται μεγαλύτερος ή ίσος των 4 ml. Το δέρμα του όσχεου γίνεται κόκκινο, λεπτό και αποκτά ρυτιδώσεις. Το μήκος του πέους στο στάδιο αυτό είναι παρόμοιο με αυτό του σταδίου G1.
- **GIII**: Το πέος αυξάνεται σε μέγεθος – κυρίως σε μήκος. Οι όρχεις και το όσχεο επίσης αυξάνονται σε όγκο.
- **GIV**: Οι όρχεις και το όσχεο γίνονται ακόμα μεγαλύτερα σε μέγεθος και το δέρμα στο όσχεο αποκτά πιο σκούρο χρώμα.
- **GV**: Στο στάδιο αυτό τα έξω γενετικά όργανα μοιάζουν με του ενηλίκου σε μέγεθος και σχήμα. Το όσχεο έχει αποκτήσει το μέγιστο μέγεθος. (12)

1.4.2.2 Τρίχωση εφηβαίου

Στα αγόρια υπάρχουν 6 στάδια στην ανάπτυξη τρίχωσης στο εφηβαίο (**P=Pubic hair**): (Εικόνα 6)

- **PI**: Προεφηβικό στάδιο, δεν παρατηρείται τρίχωση στο εφηβαίο. Μπορεί να υπάρχουν λεπτές τρίχες (χνούδι), αλλά η αύξησή τους δεν διαφέρει από τις υπόλοιπες τρίχες στην κοιλιακή χώρα.
- **PII**: Οι τρίχες είναι λίγες σε αριθμό, ελαφρώς σκούρες, μακρύτερες και ίσιες που εμφανίζονται στη βάση του πέους και μερικές φορές στο όσχεο.

- **PIII:** Η τρίχωση στο εφήβαιο παραμένει αραιή αλλά οι τρίχες έχουν πλέον σκούρο χρώμα, είναι τραχιές και σγουρές και παρατηρούνται στη βάση και γύρω από το πέος.
- **PIV:** Στο στάδιο αυτό οι τρίχες έχουν την μορφή που παρατηρείται στους ενήλικους αλλά καλύπτουν πολύ μικρότερη περιοχή και δεν επεκτείνονται πέρα από τη βουβωνική πτυχή.
- **PV:** Οι τρίχες στο εφηβαιοί είναι παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων τόσο σε μορφή όσο και σε αριθμό και επεκτείνονται στη μέση της επιφάνειας των μηρών.
- **PVI:** Μεγαλύτερη επέκταση της τρίχωσης έως και μέχρι ή /και πέρα από τη λευκή γραμμή στην πρόσθια κοιλιακή χώρα. Η πλειοψηφία των ενηλίκων φθάνουν σε αυτό το στάδιο. (12)

I		3	<2.5
II		4	2.5-3.2
III		10	3.6
IV		16	4.1-4.5
V		25	>4.5

Εικόνα 6 Στάδια Tanner σε άρρενα άτομα (33)

1.4.3 Κοινά σημεία ενήβωσης στα δύο φύλα

1.4.3.1 Τρίχωση μασχάλης

Η τρίχωση στη μασχάλη συνήθως παρατηρείται στα στάδια ανάπτυξης του στήθους BIII και BIV κατά Tanner, περίπου 12 με 18 μήνες μετά την εφηβαρχή, κατά μέσο όρο σε ηλικία 12 ετών. Η αύξηση της τρίχωσης στις μασχάλες είναι αποτέλεσμα της αδρεναρχής και αποτελεί

διαδικασία ανεξάρτητη των γοναδοτροπινών. Η ανάπτυξη τρίχωσης στη μασχάλη δεν ταξινομείται με βάση τα στάδια κατά Tanner ή την εκτίμηση σεξουαλικής ωρίμανσης (sexual maturation rating) τα οποία εφαρμόζονται για την αληθή εφηβική ανάπτυξη αλλά μπορεί να βαθμολογηθεί χρησιμοποιώντας άλλα συστήματα ταξινόμησης που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της πρώιμης ή νωρίς αδρεναρχής. Η ολοκληρωμένη ανάπτυξη τρίχωσης σε ορμονοεξαρτώμενες περιοχές συνήθως δεν επιτυγχάνεται χωρίς τα ανδρογόνα των γονάδων και ειδικά στα άρρενα άτομα. (43) Στα κορίτσια η τρίχωση της μασχάλης ξεκινά με μέση ηλικία εμφάνισης τα 13.2 χρόνια, ίδια με τη μέση ηλικία εμφάνισης ακμής. Στα αγόρια η ανάπτυξη τρίχωσης στις μασχάλες συνήθως παρατηρείται στα στάδια PIII και PIV κατά Tanner – περίπου στα 12 με 13 έτη και στη συνέχεια ακολουθείται από την εμφάνιση τρίχωσης στο πρόσωπο, στο στήθος, στην κοιλιά και αύξηση της τρίχωσης στα χέρια και στα πόδια – περίπου από τα 15 ως τα 20 έτη. Η αλλαγή της φωνής (πιο βαριά, πιο βραχνή) παρατηρείται περί τα 13 με 14 χρόνια στα στάδια IV και V. Επίσης παρατηρείται αύξηση της μυϊκής μάζας. (37)

1.4.3.2 Εφηβικό άλμα κατά μήκους αύξησης

Το εφηβικό άλμα ανάπτυξης είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των στεροειδών του φύλου (οιστρογόνα/ τεστοστερόνη), της αυξητικής ορμόνης (GH) και της σωματομεδίνης (IGF-1). Η αύξηση της συγκέντρωσης των στεροειδών του φύλου οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων αυξητικής ορμόνης η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην αύξηση της IGF-1 και εν τέλει στη σωματική αύξηση μέσω μεταβολικών δράσεων. (44)

Η μέγιστη ταχύτητα κατά μήκους αύξησης (Peak height velocity) είναι η χρονική περίοδος κατά την εφηβεία όπου το παιδί βιώνει την ταχύτερη αύξηση του αναστήματος του. Κατά μέσο όρο το εφηβικό άλμα ξεκινά στην ηλικία των 10 ετών στα κορίτσια και στα 12 έτη στα αγόρια. Βέβαια υπάρχει μεγάλη ηλικιακή διακύμανση ανάλογα με το άτομο και την πληθυσμιακή ομάδα. Η ένταση και η διάρκεια του εφηβικού άλματος είναι μεγαλύτερη στα αγόρια από ότι στα κορίτσια. Επίσης στα κορίτσια το άλμα ανάπτυξης συμβαίνει νωρίτερα συγκριτικά με τα αγόρια και συνήθως προηγείται της θηλαρχής. Στα αγόρια η μέγιστη ταχύτητα κατά μήκους αύξησης σπάνια παρουσιάζεται πριν το στάδιο IV κατά Tanner και το 20% δεν φτάνει τη μέγιστη ταχύτητα της κατά μήκους αύξησης μέχρι το στάδιο V κατά Tanner. Στα κορίτσια η μέγιστη ταχύτητα κατά μήκος αύξησης συμβαίνει στο στάδιο III κατά Tanner. (32)(36) Σε περίπου 10 % των υγιών θήλεων ατόμων, συχνότερα σε εκείνα που παρουσιάζουν καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση, παρατηρείται μείωση ή απουσία του εφηβικού άλματος. Ο μέγιστος ρυθμός αύξησης του ύψους παρατηρείται συνήθως μεταξύ

των σταδίων BII και BIII και η ταχύτητα κατά μήκος αύξησης μειώνεται μετά την εμμηναρχή (στάδιο BIV). Μετά την εμμηναρχή η μέση κατά μήκος αύξηση στα κορίτσια είναι τα 6cm. (45) Το εφηβικό άλμα και η ανάπτυξη του σκελετού ολοκληρώνεται περίπου στην ηλικία των 18-19 χρονών για τα κορίτσια και στα 20-22 χρόνια στα αγόρια. Ο μέσος όρος των αγοριών πετυχαίνει κατά μήκος αύξηση συνολικά 28cm κατά το εφηβικό άλμα ενώ αντίστοιχα ο μέσος όρος των κοριτσιών 25cm.

Τα στεροειδή του φύλου και ειδικά τα οιστρογόνα παίζουν και για τα δύο φύλα πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του σκελετού κατά την ήβη. Τα οιστρογόνα αποτελούν σημαντικό παράγοντα διέγερσης της ανάπτυξης των οστών και επιπλέον είναι απαραίτητα για τη σύγκλιση των επιφύσεων. Επίσης είναι ιδιαίτερα σημαντικά για τη συσσώρευση επαρκούς οστικής μάζας με τη μέγιστη οστική πυκνότητα να παρατηρείται στο τέλος της εφηβείας. Εκτός από τα οιστρογόνα σημαντικά για την ανάπτυξη είναι η αυξητική ορμόνη και ο insulin-like αυξητικός παράγοντας (IGF-I). (23)

1.4.3.3 Οστική ηλικία

Η οστική ηλικία αποτελεί ένα παγκοσμίως κοινό δείκτη σε παιδιατρική ακτινολογία και ενδοκρινολογία για τον καθορισμό της σκελετικής ωρίμανσης. Ορίζεται ως η ηλικία η οποία εκφράζεται σε χρόνια που αντιστοιχούν στο επίπεδο ωρίμανσης των οστών. Η οστική ηλικία επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως το φύλο, η διατροφή καθώς και μεταβολικοί, γενετικοί και κοινωνικοί παράγοντες. (46)

Η αξιολόγηση της οστικής ηλικίας πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο με τις μεθόδους Greulich-Pyle και Tanner-Whitehouse, μέσω των οποίων ελέγχονται τα οστά της αριστερής άκρας χειρός. Στόχος της εκτίμησης της οστικής ηλικίας είναι η αξιολόγηση της ανάπτυξης και της ωρίμανσης των οστών και η διάγνωση και η διαχείριση διαφόρων παιδιατρικών διαταραχών. Η οστική ηλικία αντιπροσωπεύει το βαθμό της δευτερογενούς οστεοποίησης των μακρών και των βραχέων οστών, η οποία σχηματίζεται μέσω ενδοχόνδριας οστεοποίησης. Η χόνδρινη πλάκα ανάπτυξης μεταξύ επίφυσης και μετάφυσης είναι υπεύθυνη για τη γραμμική ανάπτυξη των οστών μετά τη γέννηση. (47) Η εκτίμηση της σκελετικής ωρίμανσης στα προεφηβικά παιδιά βασίζεται στο μέγεθος των επιφύσεων των φαλάγγων της αριστερής άκρας χειρός σε σχέση με τις παρακείμενες μεταφύσεις. (46) Ο πολλαπλασιασμός των χονδροκυττάρων, η διαφοροποίηση και η μετατροπή των χονδροκυττάρων σε οστεοβλάστες επιταχύνεται από την αυξητική ορμόνη (GH), τη σωματομεδίνη (IGF-1), τις θυρεοειδικές ορμόνες, τα οιστρογόνα και τα ανδρογόνα και

καταστέλλεται από τα γλυκοκορτικοειδή. Συχνά σε παιδιά με παχυσαρκία παρατηρείται προχωρημένη οστική ηλικία συγκριτικά με τη χρονολογική. Επιβράδυνση του ρυθμού κατά μήκος αύξησης και του ρυθμού ωρίμανσης των οστών παρατηρείται σε παιδιά με καθυστερημένη ήβη. Παρόμοιο φαινόμενο παρατηρείται σε παιδιά με κεντρική πρώιμη ήβη που λαμβάνουν θεραπεία αναστολής της ήβης με ανάλογα γοναδοτροπίνης. Συμπληρωματικά, τα αγόρια με αντίσταση στα οιστρογόνα ή ανεπάρκεια αρωματάσης έδειξαν ατελή σύγκλιση των επιφύσεων. Επομένως έχει αποδειχθεί ότι τα οιστρογόνα είναι απαραίτητα για τη σύγκλιση της αυξητικής πλάκας τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες. Εκτός από τις ορμόνες, το φύλο επηρεάζει τη διαδικασία ωρίμανσης των οστών. Συγκεκριμένα, η οστική ηλικία των κοριτσιών συνήθως είναι πιο προχωρημένη από αυτή των αγοριών με την ίδια χρονολογική ηλικία. Στην πραγματικότητα η διαδικασία της ωρίμανσης των οστών διαρκεί περισσότερο στα άρρενα από ότι στα θήλεα άτομα και η σύγκλιση των επιφύσεων συμβαίνει περίπου 2 χρόνια νωρίτερα στα θήλεα. (46) Η είσοδος στα πρώτα στάδια της ήβης δε σχετίζεται με κάποιο συγκεκριμένο επίπεδο σκελετικής ωρίμανσης με την ευρύτερη έννοια. Επομένως είναι δύσκολο να προβλεφθεί η στιγμή έναρξης της ήβης με βάση την οστική ηλικία. (47) Ως προχωρημένη οστική ηλικία ορίζεται η διαφορά της οστικής από τη χρονολογική ηλικία που ξεπερνά τις δύο σταθερές αποκλίσεις (οστική ηλικία – χρονολογική ηλικία >2SD). Κάποιες από τις αιτίες προχωρημένης οστικής ηλικίας αποτελούν: η πρώιμη ήβη, ο υπερθυρεοειδισμός, η συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, η πρώιμη αδρεναρχή, η παχυσαρκία, το οικογενές υψηλό ανάστημα, διάφορα σύνδρομα (π.χ. Sotos syndrome, Beckwith- Wiedemann syndrome) όπως και η χορήγηση φαρμάκων (στεροειδή). (48) Από την άλλη, οστική ηλικία που υπολείπεται της χρονολογικής μπορεί να παρατηρηθεί σε παιδιά με υποθυρεοειδισμό (συγγενή ή επίκτητο) που δεν λαμβάνουν θεραπεία, σε παιδιά με έλλειψη αυξητικής ορμόνης, σε παιδιά με υπογοναδισμό, λόγω ελλιπούς δράσης των στεροειδών του φύλου, σε παιδιά με χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους όπως επίσης και σε περιπτώσεις υποσιτισμού και σε αρκετές συνδρομικές νόσους (τρισωμία 21, σ. Turner, σ Russell – Silver). (46)

1.4.3.4 Αδρεναρχή

Η αδρεναρχή αποτελεί ένα ενδοκρινικό φαινόμενο που οφείλεται στην πρώιμη παραγωγή ανδρογόνων από τα επινεφρίδια αλλά ακόμα δεν έχει διευκρινιστεί πως προκύπτει και ποια είναι η σημασία του στη μετέπειτα ανάπτυξη των παιδιών. Όλο και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η αδρεναρχή αποτελεί μια σταδιακή διαδικασία που ξεκινά από τη βρεφική ηλικία και περιλαμβάνει την προ-εφηβική αύξηση της έκκρισης των ανδρογόνων

δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και του θειωμένου μεταβολίτη της από τα επινεφρίδια. (49) Ως αδρεναρχή λοιπόν ορίζεται η έναρξη της παραγωγής DHEA και DHEA-S από τη δικτυωτή ζώνη των επινεφριδίων που ανιχνεύονται περίπου στην ηλικία των 6 ετών. (5) Τα επινεφρίδια έτσι συνεισφέρουν στο σχηματισμό των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου και συγκεκριμένα της αδρεναρχής, δηλαδή της τρίχωσης σε μασχάλες και εφηβείο (εφηβαρχή), της αύξησης της λιπαρότητας του δέρματος, της εφηβικής οσμής ιδρώτα και της σκελετικής ωρίμανσης. Παρότι η ωρίμανση των επινεφριδίων συχνά συμπίπτει με την ωρίμανση του άξονα ΥΓΓ είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτές οι δύο διαδικασίες συμβαίνουν ανεξάρτητα η μία από την άλλη και ότι η μεμονωμένη αδρεναρχή δεν μπορεί να αποτελέσει από μόνη της δείκτη έναρξης της ήβης. (10) Η έναρξη της εξαρτώμενης από τα ανδρογόνα τρίχωσης των μασχαλών και του εφηβείου υποδηλώνει φαινοτυπικά την έναρξη της αδρεναρχής η οποία συμβαίνει αρκετό καιρό μετά την ανίχνευση των ανδρογόνων στην κυκλοφορία. Ο παράγοντας που οδηγεί στην αδρεναρχή δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα αλλά η εμφάνισή της δεν εξαρτάται από την έκκριση της LH και της FSH (Lalwani, Reindollar, & Davis, 2003). Παρότι η αδρεναρχή βιοχημικά εμφανίζεται την ίδια περίοδο σε αγόρια και κορίτσια, στα αγόρια παρουσιάζεται 6 με 12 μήνες πιο αργά από ότι στα κορίτσια. Συνήθως στα θήλεα άτομα εμφανίζονται σημεία αδρεναρχής 6 με 12 μήνες μετά τη γοναδαρχή. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι σε πολλά κορίτσια παρατηρούνται σημεία επινεφριδιακής έκκρισης ανδρογόνων λίγο μετά την εμφάνιση των πρώτων σημείων ανάπτυξης των μαστών. Για κάποια κορίτσια βέβαια αυτή η σειρά συμβαίνει αντίστροφα με πρώτη την εμφάνιση αδρεναρχής και στη συνέχεια της θηλαρχής. Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στη χρονική στιγμή εμφάνισης της αδρεναρχής καθώς έχει συσχετιστεί με διαταραχές του καταμήνιου κύκλου, παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη. (50) Στα αγόρια είναι πιο δύσκολο να διαχωριστούν τα σημεία αδρεναρχής από αυτά της γοναδαρχής. Βέβαια η παρουσία τρίχωσης εφηβείου σε ένα αγόρι χωρίς να υπάρχει μεταβολή στο μέγεθος των όρχεων συνήθως υποδηλώνει ότι η γοναδαρχή δεν έχει ξεκινήσει. (51)

Υπάρχουν θεωρίες που προτείνουν ότι η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH) λειτουργεί ως ρυθμιστής της αδρεναρχής λόγω της απουσίας αδρεναρχής στα παιδιά με υποϋποφυσισμό. Από την άλλη, παιδιά με πρώιμη ήβη δεν εμφανίζουν απαραίτητα και πρώιμη αδρεναρχή. Ομοίως ασθενείς με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό και καθυστερημένη ήβη δεν παρουσιάζουν αντίστοιχα καθυστέρηση στην εμφάνιση αδρεναρχής. Στις δύο αυτές περιπτώσεις η συγκέντρωση ανδρογόνων βρίσκεται σε φυσιολογικά για την ηλικία των ασθενών επίπεδα. (2)

1.5 Πρώιμη ήβη

Γενικά, η εφηβική ανάπτυξη ακολουθεί ένα προβλεπόμενο μοτίβο έναρξης, συνέχειας και ταχύτητας προόδου. Το μοτίβο ενήβωσης που επικρατεί στο γενικό πληθυσμό έχει μελετηθεί με σκοπό να βοηθήσει τους επιστήμονες να καθορίσουν τα παιδιά που όσον αφορά στην ήβη, ηλικιακά, βρίσκονται εκτός των 2 σταθερών αποκλίσεων συγκριτικά με συνομήλικους και απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Η **πρώιμη ήβη ορίζεται** ως η εμφάνιση σταδίου Tanner II – στήθους ή όρχεων αντίστοιχα, σε κορίτσια ηλικίας μικρότερης των 8 ετών και σε αγόρια ηλικίας μικρότερης των 9 ετών αν σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την παρατήρηση αυτή ακολουθήσει εξέλιξη της ήβης. (10) Η εμφάνιση πρώιμης ήβης στα κορίτσια είναι πολύ πιο συχνή απ' ότι στα αγόρια (10 - 20 φορές υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης, όμως η πιθανότητα να υπάρχει κάποια οργανική βλάβη είναι πολύ υψηλότερη στα αγόρια παρά στα κορίτσια. (52)

1.5.1 Ταξινόμηση πρώιμης ήβης

Η πρώιμη ήβη μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με την συγκέντρωση της GnRH σε εξαρτώμενη της GnRH (κεντρική/ αληθής πρώιμη ήβη) και ανεξάρτητη της GnRH (περιφερική/ ψευδής πρώιμη ήβη). Στην πρώτη περίπτωση ο άξονας ΥΥΓ είναι ενεργός ενώ στη δεύτερη όχι και η πηγή των στεροειδών του φύλου είναι είτε εξωγενής είτε ενδογενής. Η πρώιμη ήβη ταξινομείται επίσης ανάλογα με το αν τα κλινικά σημεία της ήβης εμφανίζονται μεμονωμένα ή σε συνδυασμό μεταξύ τους. (53)

1.5.2 Πλήρης πρώιμη ήβη

1.5.2.1 Αιτίες κεντρικής πρώιμης ήβης / GnRH εξαρτώμενης

Αποτελεί τον τύπο της πρώιμης ήβης ο οποίος υποδηλώνει αληθή ενήβωση λόγω ωρίμανσης και ενεργοποίησης του άξονα ΥΥΓ και είναι εξαρτώμενη της GnRH. Συνήθως ο τύπος αυτός στα κορίτσια είναι ιδιοπαθής ενώ στα αγόρια υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να υποκρύπτει κάποια υποκείμενη παθολογία. Ο Chalumeau et al αναγνώρισε 3 σημεία βάσει των οποίων μπορούν να προβλεφθούν βλάβες στο ΚΝΣ σε θήλεα άτομα. Αυτά είναι: ηλικία μικρότερη των 6 ετών, οιστραδιόλη >100 pmol/L και απουσία τρίχωσης στο εφήβαιο. Η διάκριση των διαφόρων παραλλαγών ήβης όπως η πρώιμη θηλαρχή, αδρεναρχή και

εμμηναρχή από την πρώιμη ήβη είναι επιτακτική ώστε να μην υποτιμηθεί κάποια σοβαρή παθολογία. (52)

Η κεντρική πρώιμη ήβη μπορεί να αποδοθεί σε ένα πλήθος παθολογιών με τις πιο συνηθισμένες να είναι :

Πίνακας 1 (48) (50)

<p>1. Ιδιοπαθής κεντρική πρῶιμη ήβη</p>
<p>2. Όγκοι κεντρικού νευρικού συστήματος:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αραχνοειδείς κύστεις • Κρανιοφαρυγγίωμα • Επενδύμωμα • Γερμίνωμα (χωρίς έκκριση HCG) • Χαμηλού βαθμού Γλοιώματα (νεανικό πιλοκυτταρικό αστροκύτωμα, γλοίωμα οπτικής οδού)
<p>3. Παρανεοπλασματικές καταστάσεις (μέσω της δράσης της HCG στον υποδοχέα LH) Όγκοι γεννητικών κυττάρων σε:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ΚΝΣ • Γονάδες • Ήπαρ • Μεσοθωράκιο (σ. Klinefelter) • Ηπατοβλάστωμα
<p>4. Αναπτυξιακές διαταραχές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αραχνοειδής κύστεις • Υδροκέφαλος • Υποθαλαμικό αμάρτωμα
<p>5. Ακτινοθεραπεία (μέσω άμεσης επίδρασης στην GnRH) Θεραπεία με ακτινοβολήση σε παιδικούς καρκίνους (τα θήλεα είναι πιο ευαίσθητα)</p>
<p>6. Τραύμα , φλεγμονή , αιμορραγία (μέσω άμεσων και έμμεσων επιδράσεων στην GnRH) (Πιθανόν να συσχετίζεται με τη δημιουργία αραχνοειδούς κύστης)</p>
<p>7. Γονιδιακές παθήσεις</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μετάλλαξη που οδηγεί σε απώλεια λειτουργικότητας του γονιδίου MRF3 (Makorin ring finger 3) , μετάλλαξη που αυξάνει τη λειτουργικότητα του γονιδίου που κωδικοποιεί την κισπεπτίνη (KISS1) και των γονιδίων που κωδικοποιούν τον υποδοχέα της (KISSR).

1.5.2.2 Αιτίες περιφερικής ή ψευδούς πρώιμης ήβης – GnRH ανεξάρτητης

Η πρώιμη ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου η οποία είναι ανεξάρτητη από την έκκριση της GnRH , ορίζει την περιφερική πρώιμη ήβη. Οφείλεται στην παραγωγή των στεροειδών του φύλου από ενδογενείς και εξωγενείς πηγές. Απαντάται λιγότερο συχνά από την κεντρική πρώιμη ήβη. Κάποιες από τις πιο σημαντικές αιτίες της περιφερικής πρώιμης ήβης είναι:

Πίνακας 2 (50)

<p>1. Γονάδες</p> <ul style="list-style-type: none">• Σύνδρομο McCune Albright• Οικογενής τεστοτοξίκωση• Όγκοι ωοθηκών• Όγκοι κυττάρων Leydig
<p>2. Επινεφρίδια</p> <ul style="list-style-type: none">• Συγγενής αρρενοποιητική υπερπλασία επινεφριδίων• Λειτουργικό αδένωμα / καρκίνωμα επινεφριδίων
<p>3. Όγκοι που παράγουν χοριακή γοναδοτροπίνη</p> <ul style="list-style-type: none">• ΚΝΣ: χοριοεπιθηλίωμα, δυσγερμίνωμα, τεράτωμα• Χοριοκαρκίνωμα , ηπάτωμα , τεράτωμα

1.5.3 Ατελής πρώιμη ήβη

Η ατελής ήβη είναι μια κατάσταση στην οποία το παιδί έχει κάποια μεμονωμένα σημεία πρώιμης ήβης όπως η αύξηση των μαστών σε κορίτσια μικρής ηλικίας και η τρίχωση εφηβαίου ή / και μασχάλης σε αγόρια και κορίτσια. (54) Η σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης πρώιμης θηλαρχής και πρώιμης ήβης έδειξε διαφορετικά αποτελέσματα. Οι Karlowitz et al μελέτησαν 104 κορίτσια τα οποία παραπέμφθηκαν εντός μιας περιόδου 3 χρόνων με σημεία πρώιμης ήβης. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι το 46% εμφάνιζε πρώιμη αδρεναρχή, το 18% πρώιμη θηλαρχή και μόνο το 9% εμφάνιζε κεντρική πρώιμη ήβη. (55)

1.5.3.1 Μεμονωμένη πρώιμη θηλαρχή

Συχνά η πρώιμη ανάπτυξη των μαστών στα κορίτσια οφείλεται στην ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΓ και ορίζει την πρώιμη ήβη. Τις περισσότερες φορές είναι δύσκολο να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ πρώιμης θηλαρχής και πρώιμης ήβης στα κορίτσια που αναπτύσσουν μαζικό αδένια πριν την ηλικία των 8 ετών. (56) Πιθανές αιτίες πρώιμης θηλαρχής περιλαμβάνουν την αυξημένη έκκριση FSH αλλά όχι LH, την διατροφή με προϊόντα που έχουν αυξημένη περιεκτικότητα σε οιστρογόνα και φυτοοιστρογόνα, η παχυσαρκία και οι ενδοκρινικοί διαταράκτες. Καθώς η πρώιμη θηλαρχή δεν αποτελεί απαραίτητα ένδειξη ΚΠΗ, η διαφορική διάγνωση της μεμονωμένης θηλαρχής από την κεντρική πρώιμη ήβη αποτελεί πρόκληση και απαιτεί κλινικοεργαστηριακή διερεύνηση και μακροχρόνια παρακολούθηση. Τα περιστατικά μεμονωμένης πρώιμης θηλαρχής συνήθως υφίστανται αυτόματα αλλά περίπου το 10% των περιστατικών αυτών μπορεί να εξελιχθούν σε ΚΠΗ. Η πρώιμη θηλαρχή σε νήπια κάτω των 2 ετών δεν αποτελεί σπάνιο φαινόμενο και σχετίζεται συχνά με το γνωστό φαινόμενο της *mini puberty*, οπότε και είναι αυτοπεριοριζόμενη, ή την πιθανή επίδραση από περιβαλλοντικούς διαταράκτες οιστρογόνων. (57) Η διάγνωση της μεμονωμένης πρώιμης θηλαρχής αποκλείεται όταν παρατηρείται προοδευτική ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και επιτάχυνσης της κατά μήκος αύξησης και της σκελετικής ωρίμανσής. (56) Όταν η παρουσία τρίχωσης σχετίζεται με αύξηση των συγκεντρώσεων της Δ4 ανδροστενδιόνης στο πλάσμα αλλά όχι με την αύξηση της DHEAS, η τρίχωση είναι περισσότερο ωοθηκικής παρά επινεφριδιακής αιτιολογίας. (56)

1.5.3.2 Μεμονωμένη πρώιμη αδρεναρχή

Η πρώιμη παραγωγή επινεφριδιακών ανδρογόνων χαρακτηρίζει αυτή την καλοήγη κατάσταση. Η χρονική στιγμή της αδρεναρχής ποικίλει αλλά υπάρχει κοινή αποδοχή ότι ως πρώιμη αδρεναρχή ορίζεται η αύξηση των επιπέδων των ανδρογόνων με άμεση συσχέτιση με την εμφάνιση κλινικών σημείων αδρεναρχής (τρίχωση σε μασχάλες και εφήβαιο, οσμή ιδρώτα, ακμή) πριν την ηλικία των 8 στα κορίτσια και πριν την ηλικία των 9 στα αγόρια. Λίγα είναι γνωστά για την αιτία των παραλλαγών στην ηλικία εμφάνισης αδρεναρχής παρότι έχει συσχετιστεί με το φύλο, την εθνικότητα, το δείκτη μάζας σώματος και το περιγεννητικό και προγεννητικό στρες. (58) Δεν συνοδεύεται από θηλαρχή στα κορίτσια ή από αύξηση του όγκου των όρχεων στα αγόρια. Η οστική ηλικία συνήθως δεν είναι προχωρημένη. Είναι σημαντικό να αποκλειστεί η εξωγενής ή ενδογενής έκθεση σε ανδρογόνα όπως η χορήγηση σκευασμάτων που περιέχουν ανδρογόνα, οι όγκοι που παράγουν ανδρογόνα (όγκοι ήπατος, επινεφριδίων, γονάδων), η συγγενής υπερπλασία

επινεφριδίων και φυσικά η πρόωμη ήβη. (59) Βέβαια η επιτάχυνση της σωματικής ανάπτυξης και η προχωρημένη οστική ηλικία είναι αναπόφευκτα ευρήματα όταν ο ασθενής εκτίθεται σε μεγάλη συγκέντρωση στεροειδών του φύλου για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η πρόωμη αδρεναρχή μπορεί εν τέλει να οδηγήσει σε πρωιμότερη ήβη, καθώς θεωρητικά ο άξονας ΥΥΓ ωριμάζει ανάλογα με τη σωματική ανάπτυξη των παιδιών και όχι με βάση τη χρονολογική ηλικία. Η πιο κοινή παθολογική αιτία πρόωμης αδρεναρχής είναι η μη κλασσική συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων καθώς και άλλες παθογόνες παραλλαγές του γονιδίου της 21- υδροξυλάσης. (53)

1.5.3.3 Μεμονωμένη πρόωμη εμμηναρχή

Η κοιλιακή αιμορραγία σε ένα προεφηβικό παιδί πρέπει πάντα να διερευνάται καθώς μπορεί να αποτελεί σημείο σοβαρής υποκείμενης πάθησης. Μπορεί να προκληθεί από διέγερση από οιστρογόνα, φλεγμονή, ξένα σώματα, όγκους, τραύμα και δυστυχώς μπορεί να αποτελεί ένδειξη σεξουαλικής κακοποίησης. Η προεφηβική κοιλιακή αιμορραγία ορίζεται ως μεμονωμένη εμμηναρχή όταν μετά από κλινικοεργαστηριακό έλεγχο δεν υπάρχουν άλλα σημεία σεξουαλικής ωρίμανσης ή κάποια ανωμαλία/παθολογία του ουροποιητικού συστήματος. Σε πολύ μικρό ποσοστό πρόωμης ήβης στα κορίτσια η εμμηναρχή αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση της ήβης. (60)

1.6 Ιδιοπαθής κεντρική πρόωμη ήβη

Η ιδιοπαθής κεντρική πρόωμη ήβη έχει προκαλέσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς δεν συσχετίζεται αιτιολογικά με κάποια οργανική βλάβη αλλά οφείλεται σε άγνωστους προς το παρόν ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες.

Περίπου το 90% των περιστατικών κεντρικής πρόωμης ήβης στα κορίτσια παραμένει απροσδιόριστο (ιδιοπαθής κεντρική πρόωμη ήβη). Η ιδιοπαθής πρόωμη ήβη είναι πιο σπάνια στα αγόρια, καθώς σε αυτά είναι πιθανότερο να οφείλεται σε βλάβες του ΚΝΣ. Με την πρόοδο της γενετικής διερεύνησης στη σημερινή εποχή παρατηρείται μείωση του αριθμού των περιστατικών με ιδιοπαθή κεντρική πρόωμη ήβη καθώς ανακαλύπτονται μεταλλάξεις που συνδέονται αιτιολογικά με την ΚΠΗ. Παρότι προς το παρόν δε διενεργείται συχνά γενετικός έλεγχος γι' αυτές τις μεταλλάξεις, οι De Vries et al παρατήρησαν ότι η επίπτωση της οικογενούς πρόωμης ήβης αφορούσε το 27.5 % της ομάδας που μελέτησε σε έρευνα για την πρόωμη ήβη. Για παράδειγμα υπάρχουν δύο μεταλλάξεις στο γονίδιο KISS1,

οι p.P74S και p.H90D οι οποίες έχουν αναγνωρισθεί ως γενετικές αιτίες κεντρικής πρώιμης ήβης. (61) Επίσης διάφορες χρωμοσωμικές διαταραχές (κυρίως ελλείψεις) εμπλέκονται σε πολλά γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο κεντρικής πρώιμης ήβης. Αυτές οι ανωμαλίες περιλαμβάνουν διαταραχές στα χρωμοσώματα 1p, 7q (σύνδρομο Williams-Beuren), Χρ 22 (σύνδρομο Rett), 9p, 14q, 15q (σύνδρομο Prader Willi). (58) Πλέον θεωρείται ότι ο γονιδιακός έλεγχος πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην κλινική διερεύνηση περιστατικών οικογενούς και ιδιοπαθούς κεντρικής πρώιμης ήβης. (56) Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω έχει παρατηρηθεί ότι τα υιοθετημένα παιδιά παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νωρίς ή πρώιμης ήβης. Ο ακριβής μηχανισμός που εξηγεί τη σχέση μεταξύ υιοθεσίας και κεντρικής πρώιμης ήβης παραμένει άγνωστος. Σύγχρονες υποθέσεις υποστηρίζουν την επίδραση της φυλής καθώς και συναισθηματικών, διατροφικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Διάφορες στρεσογόνες καταστάσεις όπως δυσμενή γεγονότα στη ζωή, η έντονη φυσική άσκηση και ασθένειες θεωρείται ότι επιδρούν στον άξονα ΥΥΓ. Όσον αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες σε μια γαλλική επιδημιολογική μελέτη που διενεργήθηκε σε περιοχές όπου υπήρχε αυξημένη χρήση φυτοφαρμάκων παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερος επιπολασμός ΚΠΗ στα παιδιά, συγκριτικά με εκείνα που διέμεναν σε περιοχές χαμηλότερου ποσοστού μόλυνσης. Το DDT (1,1-dichloro-2,2-bis (4-chlorophenyl) για παράδειγμα καθώς και κάποια ισομερή του λειτουργούν ως αγωνιστές οιστρογόνων και μπορεί να προάγουν την ωρίμανση του άξονα ΥΥΓ. (62)

Η πρώιμη ήβη εμφανίζει μεγαλύτερο επιπολασμό στα παχύσαρκα κορίτσια. Αυτή η συσχέτιση βέβαια δεν είναι τόσο εμφανής στα παχύσαρκα αγόρια. Σύμφωνα και με τα παραπάνω η λεπτή ίσως αποτελεί τον παράγοντα κλειδί που συνδέει την παχυσαρκία με την πρώιμη ήβη. Στην περίπτωση ανεπάρκειας λεπτίνης παρατηρείται καθυστέρηση ήβης και αύξηση των επιπέδων γοναδοτροπίνης μετά από χορήγηση λεπτίνης. (62) Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι ίσως η λεπτή δρα ως διεγέρτης για την έναρξη της ήβης. Βέβαια οι κλινικές δοκιμές μέχρι σήμερα δεν έχουν καταλήξει σε κάποιο βέβαιο συμπέρασμα.

1.6.1 Συνήθη κλινικοεργαστηριακά ευρήματα σε θήλεα με ιδιοπαθή κεντρική πρώιμη ήβη (ΙΚΠΗ)

Η εξέλιξη της ήβης, ειδικά όταν εμφανίζεται πρόωρα, παρουσιάζει αρκετές παραλλαγές και υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στο μοτίβο εμφάνισης. Όσον αφορά στην ταχύτητα εξέλιξης η ήβη μπορεί να είναι ταχέως εξελισσόμενη, βραδέως εξελισσόμενη ή να μην εξελιχθεί περαιτέρω και να υποχωρήσει πλήρως χωρίς θεραπεία. (63) Σε μελέτη στη Γαλλία (64) όπου αξιολογήθηκαν 353 κορίτσια με διάγνωση ιδιοπαθούς κεντρικής πρώιμης ήβης

(ΙΚΠΗ) (1984-2006) διαπιστώθηκε ότι οι διαφορές στα χαρακτηριστικά των κοριτσιών με ΙΚΠΗ, ήταν ανεξάρτητα της ηλικίας, του διαστήματος μεταξύ της έναρξης της ήβης και της πρώτης κλινικής εκτίμησης και των οικογενειακών παραγόντων. Παρατηρήθηκε ότι το 60% κατά την έναρξη της ήβης είχαν ηλικία 7-8 ετών. Το 67% παρουσίαζε τρίχωση στο εφήβαιο και θηλαρχή, ο ρυθμός κατά μήκος αύξησης ήταν μεγαλύτερος από 2 σταθερές αποκλίσεις (>2SD) στο 46% και η οστική ηλικία προηγούταν κατά 2 χρόνια της χρονολογικής στο 33% των περιπτώσεων. Το 25% των περιστατικών έπασχαν από παχυσαρκία. Η αύξηση στο βάρος κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους (3.7 ± 1.4 kg) και ο δείκτης μάζας σώματος εμφάνιζε θετική συσχέτιση με την κατά μήκος αύξηση και την αύξηση της οστικής ηλικίας ($p < 0.0001$), αλλά όχι με τη συγκέντρωση οιστραδιόλης, την LH και τον δείκτη LH/FSH. Μεμονωμένη θηλαρχή εμφάνιζε το 20% , το 47% παρουσίαζε στάδιο κατά Tanner BII και τα υπόλοιπα περιστατικά βρίσκονταν σε πιο προχωρημένο στάδιο. (56). Αντίστοιχα ποσοστά παρατηρήθηκαν και σε έρευνα που διεξήχθη στις ΗΠΑ όπου μελετήθηκαν τα χαρακτηριστικά 493 κοριτσιών με ΙΚΠΗ. Κατά την κλινική εκτίμηση των ασθενών αυτών, το στήθος ήταν εμφανές σε όλα τα περιστατικά με το 45% να εμφανίζει ανάπτυξη σταδίου 2 κατά Tanner. Μόνο δύο κορίτσια (0.4%) παρουσίασαν εμμηναρχή ως πρώτο κλινικό σημείο ήβης. Στο 63.8% η θηλαρχή συνυπήρχε με τρίχωση στις μασχάλες ή στο εφήβαιο και ο ρυθμός αύξησης ήταν μεγαλύτερος από δύο σταθερές αποκλίσεις (>2SD) στο 46.8%. Στο 30.3 % , η οστική ηλικία προηγούταν της χρονολογικής κατά 2 έτη ή περισσότερο. (64)

1.6.2 Συνήθη κλινικά ευρήματα σε άρρενα με ιδιοπαθή κεντρική πρώιμη ήβη

Οι Alikasifoglu A. et al (65) μελέτησαν αναδρομικά την κλινικοεργαστηριακή εικόνα 100 αγοριών με κεντρική πρώιμη ήβη τα έτη 2003 με 2014. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν τα 7.7 ± 1.9 χρόνια. Σε 74% των περιστατικών δεν υπήρχε υποκείμενη παθολογία επομένως επρόκειτο για ιδιοπαθή κεντρική πρώιμη ήβη. Οι λόγοι που οδήγησαν τη διερεύνηση της πρώιμης ήβης στα παιδιά αυτά ήταν η παρουσία τρίχωσης στο εφηβαιο (65.1%), η αύξηση του μήκους του πέους (18.6%) και τέλος η τρίχωση στις μασχάλες (9.3%). Επίσης αλλαγές στη συμπεριφορά, όπως επιθετικότητα, παρατηρήθηκαν στο 70% των περιστατικών. Κατά τη διάγνωση, το 35.9% εμφάνιζε στάδιο κατά Tanner GII όσον αφορά τα γεννητικά όργανα /(όρχεις >4 ml), το 30.8% στάδιο Tanner GIII και το 33.3 % στάδιο Tanner GIV. (65) Σε επόμενη μελέτη στην Βόρεια Κίνα, (66) έγινε ανάλυση δεδομένων 5 ετίας (2015-2020) με σκοπό να εκτιμηθεί η κλινική εικόνα και η αιτιολογία της πρώιμης ήβης στα αγόρια. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 87 αγόρια. Το 94% αυτών διαγνώστηκε

με πρόωμη ήβη και το 79% με ιδιοπαθή κεντρική πρόωμη ήβη. Αυτό το αυξημένο ποσοστό ΙΚΠΗ διαφέρει από τα ποσοστά που έχουν παρατηρηθεί μέχρι τώρα στα αγόρια. Το 73.5% είχαν ηλικία άνω των 7 ετών στην πρώτη επίσκεψη, και οι βασικοί λόγοι επίσκεψης για διερεύνηση περιλάμβαναν την αύξηση του όγκου των όρχεων (n=45, 54.8%), την αύξηση του ρυθμού κατά μήκος αύξησης (n=45, 54.8%), την τρίχωση σε μασχάλες ή/και στο εφήβαιο (n= 39, 47.6%), την αλλαγή στη χροιά της φωνής (n=10, 12.2%), τη διόγκωση μαστών (n=5, 6.1%) , την παρουσία ακμής (n=4, 4.9%) και τη στύση / εκσπερμάτωση (n=2, 2.4%). (66)

1.7 Διαγνωστική προσέγγιση πρόωμης ήβης και πρόωμης αδρεναρχής

Είναι σημαντικό όταν παρουσιάζεται ένα παιδί με σημεία πρόωμης ήβης να γίνει λεπτομερής λήψη ιστορικού που να περιλαμβάνει τη χρονική περίοδο εμφάνισης των πρώτων σημείων ήβης, τις εφηβικές αλλαγές, το οικογενειακό ιστορικό αλλά και πιθανά συμπτώματα που μπορεί να συνυπάρχουν. Η διερεύνηση ολοκληρώνεται με εργαστηριακές εξετάσεις, λειτουργικές δοκιμασίες και απεικονιστικό έλεγχο. (52) (Εικόνα 7)

1.7.1 Λήψη ιστορικού

Κατά τη διερεύνηση της πρόωμης ήβης είναι σημαντικό να γίνει λεπτομερής λήψη τόσο του ατομικού όσο και του οικογενειακού ιστορικού. Συγκεκριμένα ο παιδίατρος θα πρέπει να γνωρίζει τη χρονική περίοδο που εμφανίστηκαν τα πρώτα σημεία ήβης, το ρυθμό εξέλιξής τους και να αναζητήσει πιθανά συνοδά συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης ή ισορροπίας. Η εμφάνιση πρόωμης ήβης σε μέλος της οικογένειας και το ύψος των γονέων ώστε να υπολογιστεί ο ύψος-στόχος του ασθενούς είναι τα δεδομένα που πρέπει να ληφθούν υπόψιν όσον αφορά το οικογενειακό ιστορικό. Η περίπτωση μεμονωμένης εφηβαρχής χωρίς διόγκωση στήθους στα κορίτσια ή χωρίς διόγκωση όρχεων στα αγόρια μπορεί να υποδηλώνει διαταραχές επινεφριδίων, έκθεση σε ανδρογόνα -είτε από ορμονοπαραγωγούς όγκους είτε από εξωγενή χορήγηση- ή απλή πρόωμη αδρεναρχή και θα πρέπει να γίνει ανάλογη διερεύνηση.

1.7.2 Κλινική εξέταση

Η κλινική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει την εκτίμηση του σταδίου ενήβωσης και ανάπτυξης στο οποίο βρίσκεται το παιδί σε δεδομένη χρονική στιγμή σύμφωνα με το σύστημα κατά Tanner. (36) Ακόμα θα πρέπει να αναζητηθούν σημεία αδρεναρχής όπως

οσμή ιδρώτα, ακμή, λιπαρότητα δέρματος και τριχωτού κεφαλής. Κλινικά η έναρξη της ήβης ορίζεται από την εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και συγκεκριμένα από την εμφάνιση μαζικού αδένος στα κορίτσια και αύξηση του όγκου των όρχεων στα αγόρια. (67) Επομένως η κλινική εξέταση έχει ιδιαίτερη σημασία τόσο για τη διαπίστωση της έναρξης της ήβης όσο και για την κατάταξη του παιδιού σε στάδια κατά Tanner ανάλογα με τα σημεία ήβης που παρουσιάζει. Εκτός των άλλων, κατά την κλινική εξέταση είναι σημαντικό να γίνει σωστή μέτρηση του ύψους του παιδιού και να τοποθετηθεί στις καμπύλες ανάπτυξης ανάλογα με την ηλικία και το φύλο του. Από το οικογενειακό ιστορικό, με βάση το ύψος των γονέων, θα υπολογιστεί το ύψος στόχος του παιδιού σύμφωνα με τον τύπο: $(\text{ύψος πατέρα} + \text{ύψος μητέρας} - 13)/2$ αν πρόκειται για κορίτσι ή $(\text{ύψος πατέρα} + \text{ύψος μητέρας} + 13)/2$ αν πρόκειται για αγόρι. (68) Η ηλικία πρώτης εμμήνου ρύσεως της μητέρας και η ηλικία ενήβωσης του πατέρα επίσης αποτελούν χρήσιμες πληροφορίες για την περαιτέρω διερεύνηση περιστατικών πρώιμης ήβης.

1.7.3 Ρυθμός ενήβωσης

Το πρώτο βήμα είναι να επιβεβαιωθεί αν η έναρξη της ήβης συμβαίνει νωρίτερα από την αναμενόμενη ηλικία ή όχι. Η ταχεία πρόοδος της ήβης, εξέλιξη στο επόμενο στάδιο Tanner σε 3-6 μήνες, ακόμα και αν συμβαίνει σε φυσιολογική ηλικία θεωρείται παθολογική. (69)

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά το ρυθμό ενήβωσης, ειδικά στα θήλεα, αναφερόμαστε σε **ταχέως εξελισσόμενη ήβη** όταν τα δεδομένα από την κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο πληρούν τα παρακάτω κριτήρια :

1. Μετάβαση από ένα στάδιο κατά Tanner στο επόμενο εντός 3-6 μηνών.
2. Κατά μήκος αύξηση του ύψους : επιταχυνόμενη (6 cm/ έτος) (70)
3. Οστική Ηλικία : προηγείται > 1 χρόνο συγκριτικά με τη χρονολογική.
4. Προβλεπόμενο τελικό ύψος : χαμηλότερο από το ύψος στόχος.
5. Υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων: όγκος ωοθηκών > 1,8 ml ή μήκος μήτρας > 34 mm, πάχυνση ενδομητρίου.
6. Επίπεδα ορού στεροειδών ορμονών του φύλλου : αυξημένα ή φυσιολογικά.
7. LH ανώτερη τιμή μετά από δοκιμασία GnRH > 5 IU/L.

(69)

1.7.4 Εργαστηριακός έλεγχος

Η κλινική υποψία πρώιμης ήβης πρέπει να επιβεβαιωθεί εργαστηριακά. Το gold- standard της βιοχημικής διάγνωσης της πρώιμης ήβης βασίζεται στον έλεγχο της συγκέντρωσης των γοναδοτροπινών και κυρίως της LH με διέγερση μετά από εξωγενή χορήγηση GnRH ή GNRH αγωνιστή (**LHRH test**). Η δοκιμασία προτιμάται καθώς διαφορετικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η διαγνωστική αξία της βασικής τιμής της LH ποικίλει και σχετίζεται με την εργαστηριακή μέθοδο που χρησιμοποιείται. Μετά τη διέγερση με GnRH, η άνοδος της LH πάνω από 5 IU/L είναι ενδεικτική της ενεργοποίησης του άξονα ΥΥΓ. Στα κορίτσια τα επίπεδα E2 δεν χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της κεντρικής πρώιμης ήβης καθώς έχουν χαμηλή ευαισθησία και σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας. Χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης στα κορίτσια δεν αποκλείουν τη διάγνωση της πρώιμης ήβης. Από την άλλη πλευρά, υψηλές συγκεντρώσεις E2 και χαμηλές συγκεντρώσεις γοναδοτροπινών υποδηλώνουν πρώιμη ήβη περιφερικής αιτιολογίας.

Σε περίπτωση ταχέως εξελισσόμενης ήβης ή σημείων υπερανδρογοναιμίας θα πρέπει να γίνει διερεύνηση για συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων και για την παρουσία όγκου που εκκρίνει ανδρογόνα. Στην περίπτωση αυτή το Synacthen test, ο γονιδιακός έλεγχος, η απεικόνιση των επινεφριδίων καθώς και ο έλεγχος της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης hCG και της α-φετοπρωτεΐνης ως καρκινικών δεικτών είναι σημαντικά. Οι όγκοι που υπερπαραγάγουν hCG μπορεί να οδηγήσουν σε πρώιμη ήβη στα αγόρια λόγω της διασταυρούμενης αντίδρασης με τον υποδοχέα της LH. (52) Τέλος πρέπει να αποκλειστεί ο υποθυρεοειδισμός και η εξωγενής λήψη στεροειδών του φύλου.

1.7.5 LHRH test

Οι μετρήσεις διαφορετικών ορμονών έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση της κεντρικής πρώιμης ήβης. Η χρήση της δοκιμασίας διέγερσης GnRH είναι η δοκιμασία που χρησιμοποιείται πιο συχνά ώστε να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Επίπεδα LH > 5 IU/L ή ο δείκτης LH/FSH > 0.66 θεωρούνται εφηβικά από πολλούς ενδοκρινολόγους. Πλέον σε πολλά ιατρικά κέντρα για τη διάγνωση χρησιμοποιείται η μέτρηση της βασικής τιμής της LH καθώς χρησιμοποιούνται εξελιγμένες μέθοδοι. Ανάλογα λοιπόν με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται, βασικό επίπεδο LH > 0.2 – 0.3 είναι διαγνωστικό της πρώιμης ήβης. (71)

1.7.6 Απεικονιστικός έλεγχος

1.7.6.1 U/S μήτρας ωοθηκών

Το υπερηχογράφημα κάτω κοιλίας είναι ιδιαίτερα χρήσιμο, ειδικά στα κορίτσια που εμφανίζουν πρώιμη ήβη ως μέσω ανίχνευσης όγκων και κύστεων στις ωοθήκες. Ο όγκος ωοθηκών > 1.8 mL και μήκος μήτρας > 3.4cm υποδηλώνουν ορμονική διέγερση και μπορεί να είναι χρήσιμα σε συνδυασμό με εργαστηριακές παραμέτρους για τη διάγνωση της πρώιμης ήβης. Μικροκύστεις και ωοθυλάκια είναι φυσιολογικά ευρήματα σε περίπου 40% των προεφηβικών κοριτσιών. Μεταβολές στη διάμετρο της μήτρας λόγω έκθεσης στα οιστρογόνα μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης προχωρημένης ήβης στα κορίτσια. Βέβαια το υπερηχογράφημα μήτρας/ωοθηκών δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα για τη διάκριση μεταξύ προεφηβείας και εφηβείας καθώς υπάρχει αλληλοεπικάλυψη των διαστάσεων μήτρας και ωοθηκών στις δύο αυτές περιπτώσεις. Οι Wen et al. (72) υποστηρίζουν ότι το μήκος της μήτρας αποτελεί την τρίτη πιο αποτελεσματική παράμετρο για τη διάγνωση της πρώιμης ήβης. Για ηλικίες από 8 μέχρι 10 ετών το κατώτατο όριο των 2.45 cm όσον αφορά το μήκος της μήτρας, είχε ευαισθησία 84.21% και ειδικότητα 88%. Επίσης διαπίστωσαν ότι το πάχος του ενδομητρίου είναι σημαντική παράμετρος για να διακριθεί η έναρξη της ήβης σε κορίτσια ηλικίας 8 με 10 ετών. Το κατώτερο όριο βρέθηκε να είναι τα 0.26cm πάχους με 76.92% ευαισθησία και 100% ειδικότητα. Οι Haber et al πρότειναν ως κατώτερο όριο για τον όγκο της μήτρας τα 1.8mL και τον όγκο των ωοθηκών τα 1.2ml. (41)

1.7.6.2 MRI υποθαλάμου υποφύσεως

Όταν επιβεβαιωθεί η διάγνωση της κεντρικής πρώιμης ήβης εργαστηριακά, εξετάζεται η διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου του κεντρικού νευρικού συστήματος για να αποκλειστούν παθολογίες από το ΚΝΣ. Ο επιπολασμός των ανωμαλιών ΚΝΣ στα αγόρια αναφέρεται ότι μπορεί να φτάσει το 40%-75%. Για το λόγο αυτό συστήνεται η διενέργεια MRI εγκεφάλου σε όλους τους άρρενες ασθενείς με ΚΠΗ. Από την άλλη, έχει διαπιστωθεί ότι ο επιπολασμός των ανωμαλιών ΚΝΣ στα θήλεα είναι πολύ χαμηλότερος (0% - 27%) και μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας έναρξης της ήβης. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά και λαμβάνοντας υπόψιν τη συνεχώς μειούμενη φυσιολογική ηλικία ενήβωσης, είναι δύσκολο να δικαιολογηθεί η διενέργεια MRI σε όλα τα θήλεα που εμφανίζουν σημεία ήβης πριν την ηλικία των 8. Ορισμένοι ενδοκρινολόγοι προτείνουν ότι στα κορίτσια με κεντρική πρώιμη ήβη θα πρέπει να διενεργηθεί μαγνητική εγκεφάλου (MRI) μόνο στην περίπτωση που είναι μικρότερα των 6 ετών. Στην πράξη δεν υπάρχουν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες. Ωστόσο σε πολλά ιατρικά κέντρα η MRI εγκεφάλου διενεργείται στα πλαίσια ελέγχου

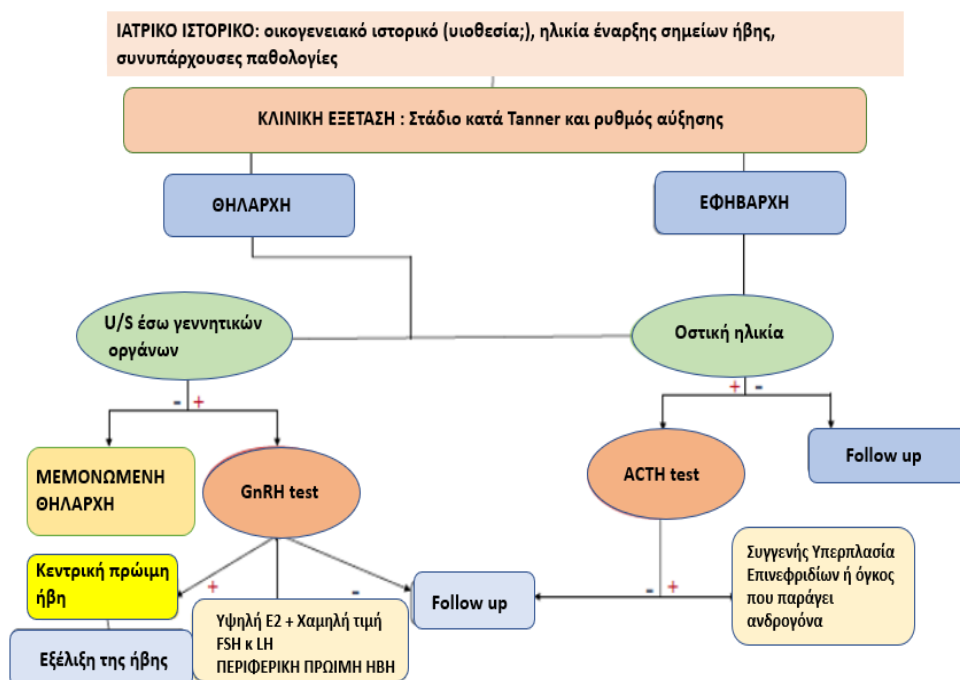
ρουτίνας σε θήλεα που παρουσιάζουν ανάπτυξη μαστών σε ηλικία μικρότερη των 8 ετών λόγω του κινδύνου ύπαρξης ανωμαλίας στο ΚΝΣ. Σε συστηματική ανασκόπηση η οποία αφορούσε τον επιπολασμό των ασθενών με πρώιμη ήβη που εμφανίζουν ενδοκράνιες βλάβες, διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό των ασθενών με ηλικία έναρξης ήβης μικρότερης των 8 ετών και συνυπάρχουσας βλάβης στο ΚΝΣ ήταν στο 9% (95% CI 0.06–0.12). Το ποσοστό αυτό μειώθηκε στο 7% όταν τα δεδομένα αναλύθηκαν ξανά λεπτομερώς και αφαιρέθηκαν εκείνα που η αιτιολογική συσχέτισή τους με την CPP δεν ήταν σαφής. Η πιο συχνή βλάβη η οποία συσχετίζεται με πρώιμη ήβη είναι το αμάρτωμα υποθαλάμου. Μελέτες έχουν δείξει ότι το υποθαλαμικό αμάρτωμα εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε θήλεα με έναρξη ήβης πριν την ηλικία των 6 ετών. (8) Σε πρόσφατη δημοσίευση περιγράφηκε η χαμηλή πιθανότητα εμφάνισης ενδοκράνιας βλάβης η οποία χρήζει παρέμβασης στην ηλικιακή ομάδα 6-8 χρονών. Γενικότερα η διενέργεια MRI συστήνεται για επιλεγμένα περιστατικά αυτής της ηλικιακής ομάδας ενώ οι κηδεμόνες θα πρέπει να ενημερωθούν για τη χαμηλή πιθανότητα κινδύνου να υπάρχει κάποιος ενδοκρανιακός όγκος. (73). Βέβαια, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι η νευροαπεικόνιση είναι απαραίτητο να διενεργείται σε όλους τους άρρενες ασθενείς με ΚΠΗ και στα θήλεα που παρουσιάζουν ΚΠΗ σε ηλικία μικρότερη των 6 χρονών καθώς και στις δύο αυτές περιπτώσεις είναι μεγαλύτερη η πιθανότητα η ΚΠΗ να οφείλεται σε κάποια ενδοκράνια βλάβη (74) (75).

1.7.6.3 Οστική ηλικία

Η μελέτη της οστικής ηλικίας του ασθενούς συμβάλει στην εκτίμηση της ωρίμανσης του σκελετικού συστήματος. Η μέτρηση της οστικής ηλικίας πραγματοποιείται με διενέργεια απλής ακτινογραφίας της αριστερής άκρας χειρός η οποία στη συνέχεια συγκρίνεται με ακτινογραφίες παιδιών της ίδιας ηλικίας, βάση ενός άτλαντα οστικής ανάπτυξης. Η οστική ηλικία των παιδιών με πρώιμη ήβη συνήθως προηγείται της χρονολογικής. Όμως η απουσία προχωρημένης οστικής ηλικίας δε δικαιολογεί τη διακοπή της διερεύνησης ενός ασθενούς για πρώιμη ήβη όταν συνυπάρχει αυξημένη ταχύτητα ανάπτυξης και άλλα σημεία προόδου της ήβης. Η προχωρημένη οστική ηλικία βέβαια δεν αποτελεί ειδικό εύρημα για την ΚΠΗ αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλες καταστάσεις όπως η συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων. Η προχωρημένη οστική ηλικία σε συνδυασμό με την ταχεία εξέλιξη της σεξουαλικής ωρίμανσης υποδηλώνει πρώιμη ήβη αλλά για να καθοριστεί η ακριβής αιτιολογία απαιτείται περαιτέρω έλεγχος.

1.9 Μακροπρόθεσμες και βραχυπρόθεσμες συνέπειες πρώιμης ήβης και αδρεναρχής

Αρχικά η πρώιμη ήβη μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στο τελικό ανάστημα των παιδιών λόγω πρόωρης σύγκλεισης των επιφύσεων. Από ψυχοκοινωνικής πλευράς μπορεί να προκαλέσει διαφόρου βαθμού διαταραχές καθώς από ορμονολογικής πλευράς σηματοδοτεί την πρόωρη μετάβαση ενός παιδιού στην ενήλικη ζωή. Τα παιδιά αυτά συχνά γίνονται αντικείμενο bullying από τους συνομήλικους. (76) (77) Ακόμα ειδικά στα κορίτσια η πρώιμη ήβη έχει συσχετιστεί με κατάθλιψη, αγχώδεις και διατροφικές διαταραχές καθώς επίσης και διαταραχές συμπεριφοράς. (58) Από μελέτες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς που παρουσίασαν πρώιμη ήβη οι οποίοι δεν ακολούθησαν κάποια θεραπεία διαπιστώθηκε ότι οι μακροπρόθεσμες συνέπειες ήταν το χαμηλό ανάστημα, η δυσαναλογία του σώματος, η παχυσαρκία, η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη, καρδιαγγειακής νόσου καθώς και κακοηθειών σε μαστό και ενδομήτριο. (78) Επιπλέον υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σεξουαλικής κακοποίησης λόγω της πρώιμης ανάπτυξης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. (79)(3) Η ένδειξη για θεραπεία βασίζεται στο ρυθμό εξέλιξης της ήβης, την πρόοδο της οστικής ηλικίας συγκριτικά με τη χρονολογική, την ψυχολογική εκτίμηση και το οικογενειακό περιβάλλον.(53)



Εικόνα 7 Αλγόριθμος διαχείρισης θήλων με πρώιμη εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. (69)

1.10 Θεραπεία ιδιοπαθούς κεντρικής πρώιμης ήβης

Τα GnRH ανάλογα μακράς δράσης αποτελούν το gold-standard για τη θεραπεία της ΚΠΗ παγκοσμίως και χαρακτηρίζονται από μεγάλη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Ο βασικός στόχος της θεραπείας στα παιδιά με ΚΠΗ είναι η διατήρηση του δυναμικού του ύψους. Βέβαια είναι αρκετά δύσκολο να προβλεφθεί με ακρίβεια το τελικό ανάστημα ενός παιδιού. Το ύψος εξαρτάται από διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένων της χρονολογικής ηλικίας, το στάδιο της ήβης, τη σκελετική ωρίμανση και το ρυθμό εξέλιξης της ήβης. Είναι πλέον γνωστό ότι η κατηγορία των παιδιών που παρουσιάζουν ΚΠΗ, εμφανίζει μία αργά εξελισσόμενη μορφή πρώιμης ήβης που δεν επωφελείται από την θεραπευτική παρέμβαση όσον αφορά το τελικό ανάστημα. (80) Η πρόκληση έγκειται στην ταυτοποίηση των ασθενών που θα επωφεληθούν από τη θεραπεία. Για το λόγο αυτό συστήνεται περίοδος παρατήρησης διάρκειας 6 μηνών εκτός εάν πρόκειται για ταχέως εξελισσόμενη πρώιμη ήβη (Στάδιο κατά Tanner \geq BIII όσον αφορά την ανάπτυξη των μαστών στα κορίτσια) στην πρώτη κλινική εξέταση. (80)

Ο βασικός λόγος θεραπείας της ΚΠΗ είναι η αρνητική επίδραση της συγκεκριμένης παθολογίας στο τελικό ανάστημα των ασθενών. Υπάρχουν διάφορα σκευάσματα GnRH ανάλογων τα οποία χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Αυτά είναι η Λευπρολίνη, η Τριπτορελίνη, και η Γκοσερελίνη τα οποία διατίθενται ως μηνιαία και 3μηνιαία σκευάσματα. Η λογική της συνεχούς έκκρισης GnRH για την καταστολή της εφηβικής ανάπτυξης είναι ότι οι γοναδοτροπίνες της υπόφυσης υπόκεινται σε παρατεταμένη και όχι διακοπτόμενη έκθεση στην GnRH. Ακολουθώντας την αρχική αύξηση της έκκρισης των LH και FSH, οι υποδοχείς γοναδοτροπινών απευαισθητοποιούνται και έτσι η έκκρισή τους καταστέλλεται. Η θεραπεία συνήθως ξεκινά με το μηνιαίο σκεύασμα που χορηγείται σε δόση 3.75mg που χορηγείται ενδομυϊκώς ή υποδορίως. Αργότερα, μπορεί να είναι δυνατό να διατηρηθεί επαρκής καταστολή των γοναδοτροπινών χρησιμοποιώντας 3μηνο σκεύασμα μακράς δράσης. Εάν η καταστολή της υπόφυσης είναι ανεπαρκής, η συχνότητα των ενέσεων με ανάλογα GnRH μπορεί να αυξηθεί. (3)

1.11 Πρώιμη ήβη και πανδημία COVID -19

Από την έναρξη της πανδημίας και έπειτα , σε πολλά ιατρικά κέντρα και νοσοκομεία παρατηρήθηκε παγκοσμίως αύξηση των περιστατικών πρώιμης ήβης. (81). Συγκεκριμένα σε μελέτες που διενεργήθηκαν σε Τουρκία (82) , Κίνα (83) , Ινδία (84) και Ισπανία (85) ,

διαπιστώθηκε μεγάλη αύξηση των περιστατικών πρώιμης ήβης κατά τη διάρκεια της πανδημίας συγκριτικά με προηγούμενα έτη. Οι παράγοντες που σχετίστηκαν με το φαινόμενο αυτό ήταν η μειωμένη άσκηση, η κακής ποιότητας διατροφή, η αυξημένη χρήση ηλεκτρονικών συσκευών, το ψυχολογικό στρες και οι διαταραχές ύπνου. Επιπλέον, δεδομένα έδειξαν ότι εκτός από την προοδευτική αύξηση των νέων περιστατικών ΚΠΗ, υπήρξε και σημαντική επιτάχυνση στο ρυθμό εξέλιξης της ήβης κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. Υπάρχει η υπόθεση ότι τόσο η αύξηση του βάρους και του BMI κατά τη διάρκεια της πανδημίας, όσο και οι ψυχολογικές επιπτώσεις της πανδημίας συντέλεσαν στην πυροδότηση και την εξέλιξη της ήβης σε πρώιμη ηλικία.(86) Βέβαια από την άλλη υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι το BMI δεν αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΚΠΗ. (87) (88)

Σε αντίστοιχη μελέτη στη Βραζιλία όπου συγκρίθηκαν τα περιστατικά πρώιμης ήβης πριν και μετά την πανδημία παρατηρήθηκε αυξημένο Z-score βάρους και χαμηλό Z-score ωοθηκικού όγκου, στα περιστατικά ήβης κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Αυτά τα ευρήματα συσχετίστηκαν με αλλαγές στον τρόπο ζωής κατά τη διάρκεια της πανδημίας όπως η αυξημένη θερμιδική πρόσληψη και η μείωση της σωματικής δραστηριότητας. Οι παράγοντες αυτοί θεωρείται ότι επέτρεψαν την αύξηση της παραγωγής του λιπώδους ιστού και των οιστρογόνων σε ποσότητα ικανή να προάγει την έναρξη της ήβης χωρίς την αύξηση του όγκου των ωοθηκών. (89) Άλλη μελέτη στην Ιταλία (90) παρατήρησε σημαντική αύξηση των περιστατικών ΚΠΗ τα έτη 2020 – 2021 συγκριτικά με αυτά των ετών 2017 – 2020 (5:100 vs 2:100, $p=0.02$). Έγινε σύγκριση των ασθενών που παρουσίαζαν πρώιμη ήβη πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας με τον υγιή πληθυσμό όσον αφορά τις διαταραχές ύπνου. Πριν την πανδημία δεν υπήρχε διαφορά στην ποιότητα του ύπνου στις δύο ομάδες. Κατά τη διάρκεια του lockdown όμως παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά διαταραχών ύπνου στους ασθενείς με ΚΠΗ ($p=0.005$). Μεταξύ Μαρτίου και Σεπτεμβρίου του 2020 υπήρχε μία αύξηση κατά 122% των περιστατικών πρώιμης ήβης που επισκέφθηκαν 5 παιδο-ενδοκρινολογικές κλινικές στην Ιταλία συγκριτικά με τον αριθμό των αντίστοιχων περιστατικών την ίδια περίοδο το 2019. ($p < 0.05$). Μέσα από ερωτηματολόγια για τον τρόπο ζωής των παιδιών που συμμετείχαν στην έρευνα διαπιστώθηκε (28) ο συνολικός χρόνος χρήσης των ηλεκτρονικών συσκευών που, όπως αναμενόταν, ήταν υψηλότερος στην ομάδα 2020. Η φυσική δραστηριότητα ήταν μειωμένη στην ομάδα του 2020 και το 47% ανέφερε αύξηση του αισθήματος πείνας κατά τη διάρκεια της πανδημίας συγκριτικά με το προηγούμενο έτος. Ένα δεύτερο ερωτηματολόγιο το οποίο ανέλυε το στρες κατά τη διάρκεια της πανδημίας έδειξε ότι πάνω από τους μισούς ασθενείς της ομάδας 2020

ανέφεραν αλλαγές συμπεριφοράς και συμπτώματα απότοκα του στρες. (28) Σε άλλη μελέτη που διενεργήθηκε στη Γερμανία αξιολογήθηκαν προσεκτικά οι διατροφικές συνήθειες κατά τη διάρκεια της πανδημίας όπου φάνηκε αύξηση στην κατανάλωση φαγητού και ειδικά στην κατανάλωση ψωμιού και ζάχαρης. Οι διατροφικές συνήθειες είναι γνωστό ότι μπορεί να επηρεάσουν τη σεξουαλική ωρίμανση. (81)

Ταυτόχρονα, ο ίδιος ο ιός Sars-Cov2 παθοφυσιολογικά μπορεί να έχει άμεση δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω σύνδεσης με τους υποδοχείς ACE II. Ενδιαφέρον προκαλεί η παρατήρηση ότι ο Sars-Cov2 μπορεί να ενεργοποιήσει τους υποδοχείς N-Methyl-D-aspartate (NMDA) οι οποίοι προάγουν την παλμική έκκριση της GnRH και να επιταχύνουν την έναρξη της ήβης στους αρουραίους. Οι ψυχολόγοι έχουν σωστά ορίσει την πανδημία ως μια “βιολογική καταστροφή με σοβαρό ψυχολογικό αντίκτυπο”. Η αυξημένη έκκριση κατεχολαμινών (ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης) πιθανόν να επιταχύνει την ήβη. Ακόμα , αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA, στο δίκτυο microRNA και στο μικροβίωμα πρέπει να ληφθούν υπόψιν. (81)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνηθεί η επίδραση της πανδημίας COVID-19 στην πρώιμη εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου που οφείλεται σε ενεργοποίηση του άξονα υπόφυση –γονάδες.

Ειδικότερα, επιμέρους στόχοι είναι:

- Να συγκριθεί η συχνότητα εμφάνισης των περιστατικών πρώιμης (<8 ετών στα κορίτσια και <9 ετών στα αγόρια) και νωρίς (<9 ετών στα κορίτσια , <10 ετών στα αγόρια) ανάπτυξης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου τις περιόδους πριν (Μάρτιος 2015 - Μάρτιος 2020) και κατά τη διάρκεια της πανδημίας (Απρίλιος 2020 - Μάρτιος του 2022).
- Να μελετηθεί η επίδραση της πανδημίας στο χρόνο μεταξύ του αποδεκτά αναμενόμενου και του πραγματικού χρόνου εμφάνισης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου.
- Να αναλυθεί η ηλικία πρώτης επίσκεψης στο παιδοενδοκρινολογικό ιατρείο από την πρώτη παρατήρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου.
- Να αναλυθούν και να συγκριθούν επιμέρους μεταβλητές που σχετίζονται με την εμφάνιση πρώιμης ή νωρίς ήβης , πρώιμης θηλαρχής και εμμηναρχής, ξεχωριστά για αγόρια και κορίτσια, που παρουσίασαν πρώιμη εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου κατά τη διάρκεια και πριν την πανδημία. (δημογραφικές μεταβλητές, σωματομετρικά χαρακτηριστικά , εργαστηριακός έλεγχος)
- Να μελετηθεί ο ρόλος του βάρους σώματος του ύψους και του BMI στην πρώιμη και νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου.
- Να μελετηθούν βιοχημικοί και ορμονολογικοί δείκτες και να συσχετιστούν με τις μελετούμενες ομάδες ασθενών πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας.
- Να μελετηθούν απεικονιστικά ευρήματα και να συσχετιστούν με τις υπό διερεύνηση ομάδες ασθενών πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας.

3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Υλικό

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη παιδιατρικών ασθενών που προσήλθαν σε ιδιωτικό παιδοενδοκρινολογικό Ιατρείο στο Ηράκλειο της Κρήτης λόγω πρώιμης (<8 ετών στα κορίτσια ,<9 ετών στα αγόρια) ή νωρίς (<9 ετών στα κορίτσια ,<10 ετών στα αγόρια) εμφάνισης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου τα έτη κατά τη διάρκεια της πανδημίας Covid-19 (Απρίλιος 2020-2022) συγκριτικά με δεδομένα από αντίστοιχα περιστατικά τα 5 προηγούμενα έτη (Μάρτιος 2015 – Μάρτιος 2020).

Ασθενείς με πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου , που οφείλεται σε ενεργοποίηση του άξονα υπόφυση –γονάδες

Στήθος Tanner \geq II <8 ετών ή >8 και < 9 ετών ,

Όρχεις Tanner \geq II > 4cc <9 ετών ή >9 και <10 ετών

Ομάδα 1 : πριν την πανδημία (Μάρτιος 2015 – Μάρτιος 2020)

Ομάδα 2 : κατά την πανδημία (Απρίλιος 2020 – Μάρτιος 2022)

Επιπλέον οι ομάδες χωρίστηκαν ανάλογα με την κλινική τους εικόνα σε υποομάδες :

ομάδα 1α – ομάδα 2α : κεντρική πρώιμη ήβη

ομάδα 1β – ομάδα 2β : νωρίς ήβη

ομάδα 1γ – ομάδα 2γ : μεμονωμένη πρώιμη θηλαρχή

Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη είναι η εμφάνιση ενός ή περισσότερων δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου , όπως διόγκωση μαστών στα κορίτσια (Στάδιο κατά Tanner \geq II) ή όρχεων στα αγόρια (>4cc) με ή χωρίς : τρίχωση εφηβαίου, τρίχωση μασχάλης, εμμηναρχή, εφηβική οσμή ιδρώτα , εφηβικό άλμα κατά μήκους αύξησης.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτελούν οι ασθενείς με διαγνωσμένη ή πιθανή συνδρομική νόσο (π.χ. McCune-Albright, syndrome Williams) , ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και πρώιμη αδρεναρχή (που οφείλεται σε ενεργοποίηση των επινεφριδίων).

3.2 Στοιχεία της μελέτης

Αναλυτικά καταγράφηκαν :

- **Δημογραφικά στοιχεία:** φύλο, ηλικία πρώτης εξέτασης , ηλικία πρώτης εμφάνισης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, ηλικία κύησης, βάρος γέννησης, μήκος γέννησης, τοκετός, θηλασμός, διάρκεια θηλασμού, καταγωγή, ηλικία εμμήνου ρύσεως μητέρας, ιστορικό υιοθεσίας.
 - **Σωματομετρικά στοιχεία:** βάρος σώματος, ύψος σώματος, BMI, εκατοστιαίες θέσεις βάρους, ύψους και BMI, ρυθμός μεταβολής BMI , εξάμηνος ρυθμός αύξησης ύψους, ύψος στόχος κατ' αναλογία με γονεϊκό ύψος, εκατοστιαία θέση ύψους / βάρους / BMI σύμφωνα με τις νέες καμπύλες ανάπτυξης του παιδιατρικού πληθυσμού της Ελλάδας.
 - **Κλινικά στοιχεία:** το στάδιο ήβης αξιολογήθηκε σύμφωνα με τους Marshall και Tanner (10) τόσο στην πρώτη όσο και στη δεύτερη εξέταση (σε περίοδο τουλάχιστον 8 μηνών) . Η ηλικία έναρξης ήβης σηματοδοτείται από εμφάνιση σταδίου 2 κατά Tanner (στήθος στα θήλεα και όγκος όρχεων στα άρρενα).
 - **Εργαστηριακός έλεγχος:**
 - Γλυκόζη νηστείας, χοληστερόλη , LDL, HDL, τριγλυκερίδια,
 - LH, FSH, Οιστραδιόλη, ανίχνευσης βασικής τιμής LH > 0.2 IU/L
 - ACTH , κορτιζόλη, 17-OH-Προγεστερόνη ,Τεστοστερόνη, DHEA-S, Δ4 ανδροστενδιόνη
 - TSH, FT4, IGF-1
 - a-FP, β-HCG
- Δυναμικά τεστ διέγερσης:
- **Test LH-RH:** ο έλεγχος διέγερσης GnRH διενεργείται μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης GnRH ανάλογου σε δόση (2.5 μg/kg) max 100μg και ακολουθεί μέτρηση των LH,FSH σε χρόνους 0, +30, +60 λεπτών μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.(71)
Ερμηνεία: σε περίπτωση ανίχνευσης βασικής τιμής LH > 0.2 IU/L και/ή μέγιστη τιμή LH μετά από έγχυση GnRH >5 IU/L με ή χωρίς επίπεδα οιστραδιόλης ορού >20 pg/mL υποδηλώνουν ΚΠΗ ή ΝΠΗ ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. (91) (92)
 - **Test Synacthen, (short synacthen) χορήγηση iv τετρακοσακτίδης (ανάλογο ACTH) σε δόση 250mg και μέτρηση τιμής 17 OH PRG και κορτιζόλης σε χρόνους 0' (πριν τη χορήγηση της τετρακοσακτίδης) , 30' , 60' . (93)
Ερμηνεία : Τιμή της 17-OH-PRG >5 mmol/L θέτει την υποψία ο ασθενής να είναι ετεροζυγώτης ή ομοζυγώτης της μετάλλαξης για τη συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων. Η υποψία επιβεβαιώνεται με γονιδιακό έλεγχο.**

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών δεν διενεργήθηκε στο ίδιο μικροβιολογικό εργαστήριο. Σε περίπτωση διαφοράς στις μονάδες μέτρησης έγιναν η αντίστοιχες μετατροπές.

- **Απεικονιστικός έλεγχος:**
- **Όστική ηλικία:** απλή ακτινογραφία αριστερής άκρας χειρός , αξιολόγηση με βάση τον άτλαντα των Greulich & Pyle. (94)
- **Υπερηχογράφημα** έσω γεννητικών οργάνων για την εκτίμηση των διαστάσεων της μήτρας ,των ωοθηκών και του ενδομήτριου.
Όγκος ωοθηκών >2 cm³, μήτρα διαμέτρου >3,5cm πάχος ενδομητρίου>0.26cm θεωρείται ενδεικτικό οιστρογονικής διέγερσης και αρχόμενης ήβης.(95) (70)
- **Μαγνητική τομογραφία υποθαλάμου υποφύσεως** σε όλα τα παιδιά με ΚΠΗ για τον αποκλεισμό κάποιας οργανικής βλάβης.
- **Θεραπευτική προσέγγιση:** αναστολή ήβης, κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση, διατροφή λόγω παχυσαρκίας
- **Follow up:** ρυθμός κατά μήκος αύξησης , ρυθμός αύξησης BMI, ρυθμός αύξησης μεγέθους όρχεων ή ωοθηκών, στάδιο κατά Tanner, επανάληψη LH-RH test. Το διάστημα μεταξύ της πρώτης εξέτασης και της επανεξέτασης διαφέρει από ασθενή σε ασθενή με μέσο χρόνο τους 6 μήνες. Για τον υπολογισμό των εκατοστιαίων θέσεων χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες ανάπτυξης βάρους, ύψους και ΔΜΣ ανάλογα με την ηλικία σε αγόρια και κορίτσια σύμφωνα με τις καμπύλες ανάπτυξης του νέου βιβλιαρίου υγείας του παιδιού. (96)

3.3 Ηθική και Δεοντολογία της έρευνας

Τα δεδομένα των ασθενών συλλέχθηκαν αναδρομικά από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών (φυσικό αρχείο) που επισκέφθηκαν το ιατρείο τα έτη 2015-2022 και πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν δεν περιέχουν προσωπικά στοιχεία των ασθενών από τα οποία θα μπορούσε να αποκαλυφθεί με οποιοδήποτε τρόπο η ταυτότητά τους, θα είναι απόλυτα εμπιστευτικά και μόνο τα μέλη της ερευνητικής ομάδας θα έχουν πρόσβαση σε αυτά. Τα δεδομένα αυτά επεξεργάστηκαν ποιοτικά και ποσοτικά και χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά για τους ερευνητικούς σκοπούς της παρούσας μελέτης. Καμία μεμονωμένη πληροφορία σχετικά με οποιοδήποτε φυσικό πρόσωπο δε θα δημοσιευθεί, παρά μόνο τα τελικά αποτελέσματα της έρευνας. Τηρήθηκε το προσωπικό απόρρητο στο ακέραιο καθ' όλη την διάρκεια της έρευνας αλλά και μετά το πέρας αυτής,

γεγονός που δεσμεύει τα μέλη της ερευνητικής ομάδας. Λόγω τη φύσης της αναδρομικής μελέτης δεν απαιτήθηκε συγκατάθεση ασθενών.

3.4 Στατιστική Μεθοδολογία

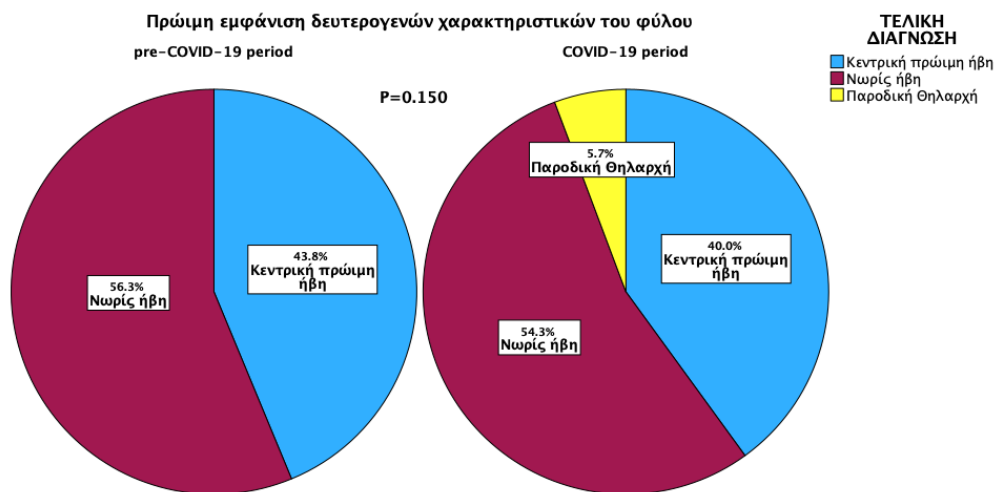
Η ανάλυση των δεδομένων της έρευνας έγινε με τη βοήθεια του προγράμματος IBM SPSS 29.0. Χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές και μη παραμετρικές αναλύσεις αφού πρώτα ελέγχθηκαν τα αποτελέσματα ως προς την κανονικότητα (test of normality). Οι παραμετρικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως $mean \pm SD$, ενώ οι μη παραμετρικές ως $median \pm IQR$. Ακολούθησε στατιστική συσχέτιση των παραμέτρων με παραμετρικές ή μη παραμετρικές στατιστικές μεθόδους. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας σε όλες τις περιπτώσεις ορίστηκε σε τιμή κριτηρίου p μικρότερη του 0.05.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς που παραπέμφθηκαν στο Ενδοκρινολογικό Ιατρείο το χρονικό διάστημα 2015-2022 για πρώιμη εμφάνιση δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου, με τελική διάγνωση μία από τις : κεντρική πρώιμη ήβη, νωρίς ήβη ή παροδική θηλαρχή ήταν 142. Εφαρμόζοντας κριτήρια αποκλεισμού αποκλείστηκαν 6, ενώ ελλιπή στοιχεία φακέλων βρέθηκαν σε 2 ασθενείς. Τελικά στη μελέτη περιλήφθηκαν 134 ασθενείς, εκ των οποίων οι 64 (47.8%) ήταν πριν την πανδημία COVID-19 (pre-COVID-19 period) και 70 (52.2%) ασθενείς μετά την πανδημία (COVID-19 period). Στον **Πίνακα 1** καταγράφονται τα βασικά χαρακτηριστικά του μελετώμενου πληθυσμού όπου συγκρίθηκαν αρχικά οι εξής 2 ομάδες: ομάδα 1 : πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου πριν την πανδημία (Μάρτιο 2015 – Μάρτιο 2020) και ομάδα 2 : πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου κατά τη διάρκεια της πανδημίας (Απρίλιος 2020 – Μάρτιο 2022).

Από τους 134 ασθενείς οι 64 (47,7%) παρουσίασαν πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου την περίοδο πριν την πανδημία (περίοδος 5 ετών) και οι 70 (49,2%) την περίοδο κατά τη διάρκεια της πανδημίας (περίοδος 2 ετών). Επομένως παρατηρήσαμε **αύξηση κατά 169,2%** των περιστατικών πρώιμης ή νωρίς εμφάνισης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου στην περίοδο της πανδημίας Covid-19. Συγκεκριμένα στην περίοδο πριν την πανδημία διαγνώστηκαν 28 (43.8) ασθενείς με ΚΠΗ, 36 ασθενείς με ΝΗ (56.3%) και κανένας ασθενής με παροδική θηλαρχή. Στην περίοδο κατά τη διάρκεια της πανδημίας 28 ασθενείς (40%) διαγνώστηκαν με ΚΠΗ, 38 (54.3%) με ΝΗ και 4 (5.7%) διαγνώστηκαν με παροδική πρώιμη θηλαρχή. (**Γράφημα 1**)

Από τους 134 ασθενείς, 25/134 (18.7%) είχαν επισκεφθεί το Ενδοκρινολογικό Ιατρείο πριν την κλινική εμφάνιση σημείων ήβης ή μετά την υποχώρησή τους (Tanner II στήθους ή όγκου όρχεων) ,είτε λόγω ανησυχίας των γονέων είτε του παιδίατρου που τους παρακολουθούσε. Συγκεκριμένα 8/25 (32%) επισκέφθηκαν το ιατρείο λόγω αναφερόμενης τρίχωσης του εφηβαίου, 3/25 (12%) λόγω πρώιμης θηλαρχής, 1/25 (4%) λόγω συνδυασμού τρίχωσης του εφηβαίου και θηλαρχής, και 13/25 (52%) ασθενείς για άλλο λόγο, όπως θυρεοειδοπάθεια, χαμηλό ανάστημα, αυξημένη σωματική τρίχωση κ.α. Από το σύνολο των 25 ασθενών, η διάμεση ηλικία ήταν 6,2 έτη (2,4;7,3) και 4/25 (16%) ήταν αγόρια, δηλαδή το 44,4% των αρρένων που συμμετείχαν στη μελέτη.



Γράφημα 1 Τα ποσοστά εμφάνισης ΚΠΗ , ΝΗ και Παροδικής θηλαρχής στις περιόδους πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας Covid-19.

Συνοσηρότητα διαπιστώθηκε ότι είχαν 41 ασθενείς (31.3%), αναλυτικά: αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και θυρεοειδοπάθεια (N=14), προωρότητα (N=8), αναπτυξιακή διαταραχή (N=6), ιστορικό επιληψίας (N=3), σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι (N=1), SGA (N=1) και έμφρακτο εγκεφαλικής αρτηρίας (N=1).

4.1 Διαφορές μεταξύ ομάδων

Όσον αφορά τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου στις περιόδους πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν θήλεα (93,3%). Στην ομάδα 1, πρώιμη ή νωρίς ήβη πριν την πανδημία οι 61/65 (93.8%) των ασθενών ήταν θήλεα και από τα άρρενα της ομάδας αυτής μόνο 1/5 διαγνώστηκε με ΚΠΗ ενώ τα υπόλοιπα 4/5 με ΝΗ. Στην ομάδα 2, πρώιμη ή νωρίς ήβη κατά τη διάρκεια της πανδημίας οι 62/66 (93.9%) ήταν θήλεα και τα 4 άρρενα της ομάδα αυτής διαγνώστηκαν όλα με ΝΗ. Ο τρόπος τοκετού (φυσιολογικός ή καισαρική) , ο θηλασμός, η καταγωγή και το ιστορικό υιοθεσίας φάνηκε να μη σχετίζονται στη συγκεκριμένη μελέτη με την εμφάνιση πρώιμης ή νωρίς ήβης καθώς τα ποσοστά των συγκεκριμένων μεταβλητών ήταν αντίστοιχα πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Επίσης, η μέση ηλικία εμμήνου ρύσεως μητέρας ήταν τα 12 έτη (11;13) στις 2 ομάδες.

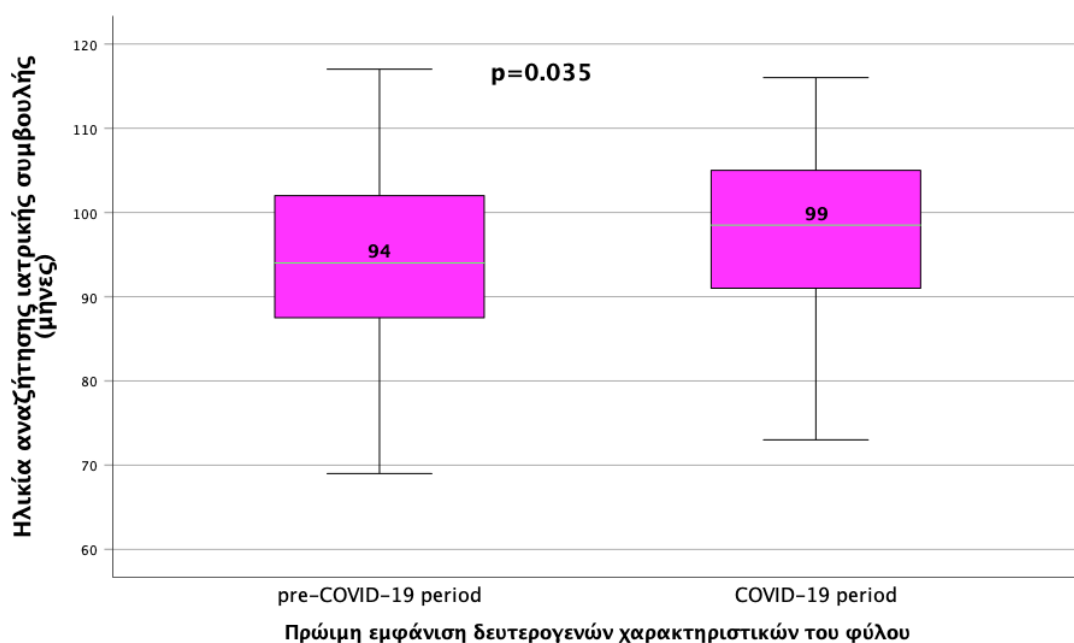
(Πίνακας 1)

Πίνακας 1 Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών στην πρώτη επίσκεψη στο Παιδο-Ενδοκρινολογικό Ιατρείο λόγω εμφάνισης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου.

	Σύνολο N=134	pre-COVID-19 period N=64	COVID-19 period N=70	p- value
Κορίτσια N,%	125 (93.3%)	59 (92.2)	66 (94.3)	0.736
Φυσιολογικός τοκετός N,%	56 (41.8)	28 (45.2)	28 (41.2)	0.724
Θηλασμός N,%	37 (27.6)	12 (29.3)	25 (39.1)	0.403
Θηλασμός >6 μηνών	17 (12.7)	5 (41.7)	12 (48)	1.000
Υιοθεσία	5 (3.7)	3 (4.7)	2 (2.9)	0.669
Ελληνική καταγωγή	124 (92.5)	57 (89.1)	67 (95.7)	0.331
Συν-νοσηρότητες	42 (31.3)	20 (31.3)	22 (31.4)	1.000
Ηλικία 1 ^{ης} EP μητέρας (έτη)	12 (11;13)	12 (11;13)	12 (11;13)	0.564
Ηλικία ενήβωσης πατέρα (έτη)	14 (14;15)	14 (13.25;15)	14 (14;-)	0.630
Βάρος γέννησης (gr)	3030 (2785;3300)	3020 (2660;3285)	3040 (2830;3315)	0.445
Μήκος γέννησης (cm)	50 (49;51)	50 (49;50)	50 (48.75;51)	0.628
Ηλικία κύησης (εβδ)	39 (38'39)	30 (38;39)	39 (38;39)	0.238
Τελική διάγνωση				0.150
<i>Κεντρική πρώιμη ήβη</i>	56 (41.8)	28 (43.8)	28 (40)	
<i>Νωρίς ήβη</i>	74 (55.2)	36 (56.3)	38 (54.3)	
<i>Παροδική θηλαρχή</i>	4 (3)	0	4 (5.7)	

Η ηλικία αναζήτησης ιατρικής συμβουλευτικής στο παιδο-ενδοκρινολογικό ιατρείο ασθενών με πρώιμη εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου διέφερε μεταξύ των

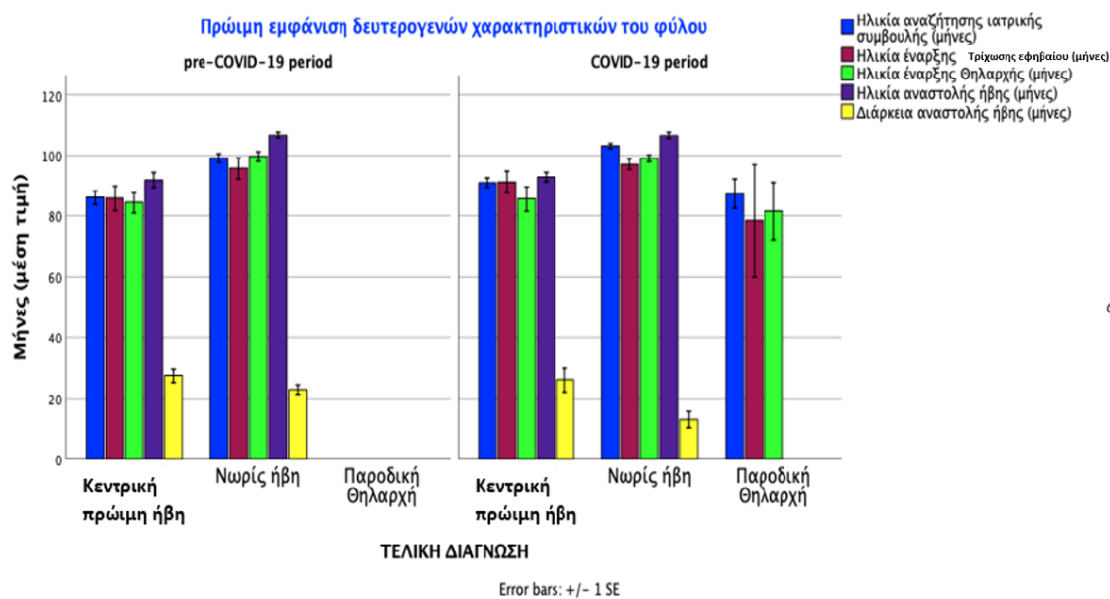
ομάδων πριν και κατά την πανδημία, με καθυστέρηση 5 μηνών των ασθενών που εμφάνισαν θηλαρχή/αύξηση όγκου όρχεων μέσα στην πανδημία (Γράφημα 2) και (Πίνακας 2). Ως προς την ηλικία εμφάνισης τρίχωσης εφηβαίου, θηλαρχής και την ηλικία έναρξης αναστολής της ήβης δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις περιόδους πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας για της επιμέρους διαγνώσεις ΚΠΗ και ΝΗ (Γράφημα 3). Συνολικά στους ασθενείς, η μέση ηλικία εμφάνισης τρίχωσης του εφηβαίου πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας ήταν τα 7,83 έτη (6,91;8,41) ενώ η μέση ηλικία έναρξης θηλαρχής ήταν τα 7,9 έτη. Φάνηκε ότι οι ασθενείς με πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου παρουσίασαν θηλαρχή σε μικρότερη μέση ηλικία ενώ τρίχωση εφηβαίου σε μεγαλύτερη μέση ηλικία, συγκριτικά με τους ασθενείς πριν την πανδημία, χωρίς αυτή η διαφορά ηλικίας να θεωρείται στατιστικά σημαντική. (Πίνακας 2)



Γράφημα 2 Ηλικία αναζήτησης ιατρικής συμβουλής σε παιδιά με πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Μέση ηλικία πρώτης επίσκεψης πριν Covid-19 ήταν τα 7.83 έτη και κατά τη διάρκεια της πανδημίας τα 8.25 έτη ($P < 0.05$).

Πίνακας 2 Ηλικία πρώτης επίσκεψης, πρώτης εμφάνισης σημείων ήβης (αδρεναρχής/θηλαρχής/αύξησης όγκου όρχεων) στους ασθενείς πριν και μετά την πανδημία Covid19.

	Σύνολο N=134	pre-COVID-19 περίοδος N=64	COVID-19 περίοδος N=70	p- value
Ηλικία (έτη) στην πρώτη επίσκεψη	8.04 (7.41;8.58)	7.83 (7.26;8.5)	8.2 (7.55;8.75)	0.035
Ηλικία έναρξης θηλαρχής/ αύξησης όγκου όρχεων (έτη)	7.9 (7.25;8.41)	8 (7.18;8.33)	7.91 (7.37;8.41)	0.833
Ηλικία εμφάνισης τρίχωσης εφηβαίου (έτη)	7.83 (6.91;8.41)	7.83 (6.83;8.33)	7.91 (7.2;8.5)	0.284



Γράφημα 3: σύγκριση περιστατικών ΚΠΗ, ΝΗ και Παροδικής θηλαρχής τις περιόδους πριν και μετά την πανδημία Covid-19 ως προς την ηλικία αναζήτησης ιατρικής συμβουλής, την ηλικία εμφάνισης τρίχωσης εφηβαίου , θηλαρχής , αύξησης όγκου των όρχεων και την ηλικία και τη διάρκεια αναστολής της ήβης.

4.2 Συσχετίσεις με κλινικά δεδομένα

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με πρώιμη εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας συνοψίζονται στον **Πίνακα 3**.

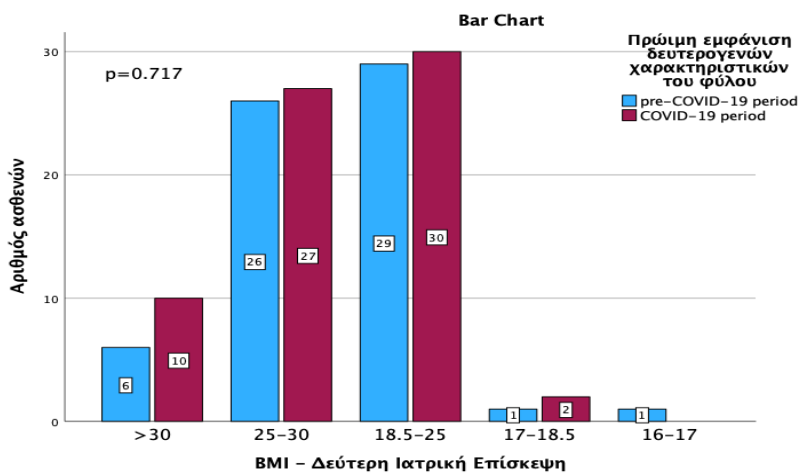
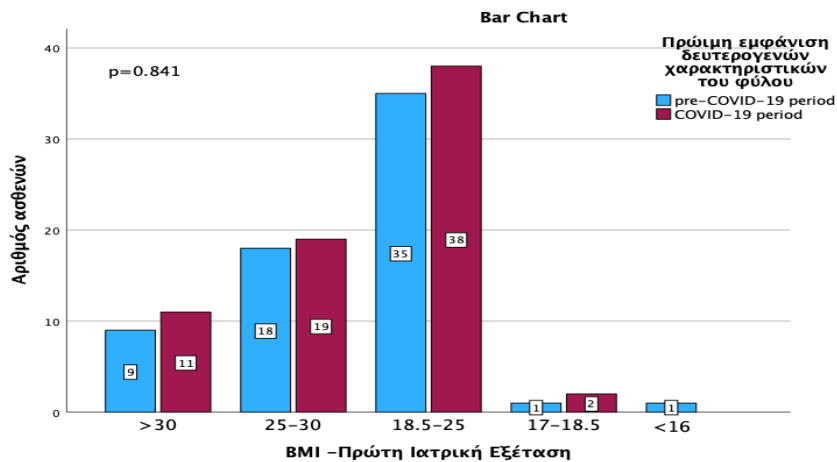
Ανθρωπομετρικοί παράμετροι

Οι ανθρωπομετρικοί παράμετροι ήταν παρόμοιοι για τους ασθενείς με διάγνωση ΝΗ στις περιόδους πριν και μετά την καραντίνα. Οι ασθενείς με διάγνωση ΚΠΗ κατά τη διάρκεια της πανδημίας παρουσίασαν **μεγαλύτερη μέση τιμή BMI** συγκριτικά με τους ασθενείς με αντίστοιχη διάγνωση πριν την πανδημία (**18.3±2.3 vs 17±2.5**), **P=0.05**. Το 42.28% (27/64) των ασθενών που διαγνώστηκαν με ΚΠΗ και ΝΗ πριν την πανδημία ήταν παχύσαρκοι ή υπέρβαροι ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους ασθενείς με ΚΠΗ και ΝΗ κατά τη διάρκεια της πανδημίας ήταν 43.9% (29/66), με παρόμοια αναλογία να υπάρχει μεταξύ των παχύσαρκων/ υπέρβαρων ασθενών με ΚΠΗ πριν και κατά την πανδημία (11/27 vs 12/29) και με ΝΗ πριν και κατά την πανδημία (16/27 vs 17/29). Από τα 4 περιστατικά παροδικής θηλαρχής κατά την πανδημία μόνο η 1 από τις 4 ήταν υπέρβαρη. Σχετικά με το ύψος σώματος, οι ασθενείς με πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου κατά τη διάρκεια της πανδημίας ήταν ψηλότεροι (ΚΠΗ = 129±5 cm, ΝΗ= 133±6.7cm) συγκριτικά με τους ασθενείς με πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου πριν την πανδημία (ΚΠΗ= 127±7 cm, ΝΗ =130±7.4 cm) χωρίς όμως η διαφορά αυτή να θεωρείται στατιστικά σημαντική (ΚΠΗ P=0.301, ΝΗ P=0.125). Στα **Γραφήματα 4 και 5** φαίνεται συνολικά η διακύμανση των τιμών του BMI για τα περιστατικά πρώιμης ή νωρίς εμφάνισης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου στις περιόδους πριν και μετά την πανδημία Covid-19, στην πρώτη και στη δεύτερη επίσκεψη στο ιατρείο. Στο σύνολο των περιστατικών πρώιμης και νωρίς εμφάνισης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις περιόδους πριν και μετά την πανδημία.

Αναφορικά με το βάρος γέννησης φάνηκε ότι οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΚΠΗ και ΝΗ κατά τη διάρκεια της πανδημίας είχαν μεγαλύτερη μέση τιμή βάρους γέννησης : 3067±406gr και 3579±599gr αντίστοιχα, συγκριτικά με τους ασθενείς με ΚΠΗ και ΝΗ πριν την πανδημία :2934±592gr και 2859±690gr, χωρίς όμως το εύρημα αυτό να θεωρείται στατιστικά σημαντικό.

Κλινική εξέταση

Τα στάδια κατά Tanner (στήθος, όρχεις, εφήβαιο, μασχάλες) τόσο στην πρώτη όσο και στη δεύτερη κλινική εξέταση ήταν παρόμοια στους ασθενείς με ΚΠΗ και ΝΗ πριν και μετά την πανδημία.



Γραφήματα 3 και 4 Οι τιμές του BMI στην πρώτη και τη δεύτερη κλινική εξέταση των ασθενών με πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου ανάλογα με την περίοδο εμφάνισης των χαρακτηριστικών (πριν η μετά την πανδημία Covid-19).

Οστική ηλικία

Στην πρώτη ιατρική συμβουλευτική 20/134 (14.9%) ασθενείς είχαν οστική ηλικία συμβατή με τη χρονολογική και 112/134 (83.6%) δεν είχαν, εκ των οποίων σε 12/134 [8/12 ασθενείς <1 έτος, 4/12 >1 - <2 έτη] η οστική ηλικία υπολειπόταν της χρονολογικής και 100/134 προηγούνταν [40/100 ασθενείς <1 έτος, 39/100 1 - <2 έτη, 21/100 > 2έτη]. Στη δεύτερη ιατρική επίσκεψη, 102/134 (76.1%) είχαν οστική ηλικία μη συμβατή με τη χρονολογική ηλικία, 6/102 υπολειπόταν και 94/134 προηγούνταν. Σε καμία περίπτωση δεν σχετίστηκε η συμβατότητα της οστικής με την χρονολογική ηλικία με την πανδημία COVID-19 ή την τελική διάγνωση. Η διαφορά της οστικής με την χρονολογική ηλικία σε μήνες στις ομάδες τελικής διάγνωσης στις δύο περιόδους COVID-19 παρουσιάζεται στον [Πίνακα 2](#).

Εργαστηριακές εξετάσεις

Βιοχημικοί δείκτες: Τα αποτελέσματα των βιοχημικών δεικτών, όπως επίπεδα χοληστερόλης, LDL, HDL, τριγλυκερίδια, γλυκόζη, Hba1c, δεν διέφεραν στις δύο περιόδους και δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων τελικής διάγνωσης.

Ορμονολογικός έλεγχος

Οι ορμόνες που μελετήθηκαν ήταν οι βασικές τιμές LH,FSH,E2, Testosterone, Δ4 ανδροστενδιόνη, DHEAS, 17OH Προγεστερόνη και ο δείκτης LH/FSH στα περιστατικά όπου διενεργήθηκε LHRH test. **Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στην τιμή της οιστραδιόλη (E2)** όπου οι ασθενείς με διάγνωση NH κατά τη διάρκεια της πανδημίας παρουσίασαν μέση τιμή E2= 26.8±23.7 (pg/ml) ενώ οι ασθενείς με NH πριν την πανδημία είχαν μέση τιμής E2=15.8±11 (pg/ml) (**P<0.05**). Οι τιμές των υπολοίπων ορμονών δεν διέφεραν στις δύο χρονικές περιόδους pre-COVID-19 και COVID-19 περίοδο στις επιμέρους υποομάδες.

Απεικόνιση

Υπέρηχος έσω γεννητικών οργάνων έγινε σε 115/134 (85.8%) ασθενείς, όλα κορίτσια. Σε ό,τι αφορά την αριστερή ωοθήκη, 56/115 (48.7%) κορίτσια είχαν ωοθήκη με όγκο <2 cm³, 50/115 (43.5%) με όγκο 2 - < 3 cm³, και 9/115 (7.8%) με όγκο >4 cm³. Το μήκος της μήτρας ήταν παρόμοιο στις διαφορετικές υποομάδες στις περιόδους πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας.

MRI υποθαλάμου-υπόφυσης πραγματοποιήθηκε σε 57/134 (42.6%) ασθενείς, εκ των οποίων στους 49/57 (85.9%) ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα, ενώ σε 8/57 (14.1%) ήταν

παθολογική χωρίς βέβαια πάντα η βλάβη ή η ανατομική παραλλαγή να σχετίζεται άμεσα αιτιολογικά με την εμφάνιση πρώιμης ήβης. MRI πραγματοποιήθηκε κατά κύριο λόγο στους ασθενείς με ΚΠΗ , σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Synacthen test

Synacthen test πραγματοποιήθηκε σε 32 (23.9%) ασθενείς [12/32 (37.5%) είχαν κεντρική πρώιμη ήβη, 20/32 (62.5%) νωρίς ήβη, κανένα με παροδική θηλαρχή], όπου σε 15/32 (46.9%) η 17-OH-PRG ήταν >5 mmol/L (σε 6 παιδιά ήταν οριακά θετικό) και στα υπόλοιπα 17/32 (53.1%) ήταν < ή =5 mmol/L.

Θεραπεία με αναστολή ήβης

Αναστολή ήβης διενεργήθηκε σε 118/134 (88.1) ασθενείς, εκ των οποίων 54/118 (45.8%) είχαν κεντρική πρώιμη ήβη και 64/118 (54.2%) είχαν νωρίς ήβη, ενώ κανένας από τους ασθενείς με παροδική θηλαρχή δεν χρειάστηκε αναστολή ήβης. Όλοι οι ασθενείς πριν την πανδημία με ΚΠΗ ακολούθησαν θεραπεία με αναστολή ήβης ενώ από τους ασθενείς της ίδιας περιόδου με διάγνωση ΝΗ έγινε αναστολή στους 32/36 (88,8%). Στην περίοδο της πανδημίας, από τους ασθενείς με διάγνωση ΚΠΗ όλοι εκτός από έναν ασθενή έλαβαν θεραπεία για αναστολή της ήβης ενώ από τους ασθενείς με διάγνωση ΝΗ οι 33/38 (86.8%).

Πίνακας 3 : Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών που διαγνώστηκαν με ΚΠΗ και ΝΗ συγκριτικά στις περιόδους πριν και μετά την πανδημία.

	ΚΠΗ		P values	ΝΗ		P values
	Pre Covid-19 period	Covid – 19 period		Pre Covid19 period	Covid – 19 period	
Βάρος γέννησης (kg)	2934±592	3067±406	0.336	2859±690	3579±599	0.248
Ηλικία (έτη) στην πρώτη επίσκεψη	7.15 ± 1	7.57 ± 0.66	0.076	8.25 ± 0.68	8.58 ± 0.41	0.016
Ηλικία έναρξης θηλαρχής/ αύξησης όγκου όρχεων (έτη)	7.01 ± 1,38	7.12 ± 1.66	0.818	8.25 ± 0.69	8.26 ± 0.49	0.734
Ηλικία εμφάνισης τριχώσης εφηβαίου(έτη)	7.14 ± 1.51	7.6 ± 1.25	0.321	7.96 ± 1.58	9.08 ± 0.7	0.741
Βάρος σώματος (kg) 1 ^η	27.9±6.3	30.6±5	0.094	32.4±6.1	33.6±7.8	0.460
Ύψος σώματος (cm) 1 ^η	127±7	129±5	0.301	130±7.4	133±6.7	0.125
BMI 1 ^η επίσκεψη	17±2.5	18.3±2.3	0.05	18.8±2.6	18.68±3.12	0.827
Δοστική ηλικία - χρονολογική (μήνες)	16±13	16.4±13	0.898	11.67±10.2	8.28±14.6	0.259
Basal FSH mIU/L	3.5±2.47	4.47±2.88	0.192	3.82±2.2	4.9±3	0.089
LH/FSH ratio	1.19±1.16	0.76±0.46	0.122	1.02±0.8	1.03±0.74	0.976
E2 (pg/ml)	17.79±11.5	19.77±15.1	0.605	15.8±11	26.8±23.7	0.025
Μήκος μήτρας (cm)	1.9±2	1.7±1.5	0.823	2.11±0.96	2.46±2.6	0.689
Ρυθμός αύξησης ύψους (cm)/6 μήνες	3.6±0.89	3.17±1.41	0.179	3.57±1.07	3.33±1.06	0.370

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τους 134 ασθενείς που μελετήθηκαν, οι 64 (47,7%) παρουσίασαν πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου την περίοδο πριν την πανδημία (Μάρτιος 2015- Μάρτιος 2020) και οι υπόλοιποι 66 (49,2%) την περίοδο κατά τη διάρκεια της πανδημίας (Απρίλιος 2020 - Μάρτιος 2022). Παρατηρήσαμε λοιπόν αύξηση από 13 περιστατικά /έτος πριν την πανδημία σε 35 περιστατικά /έτος κατά την πανδημία. Επομένως διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση (169,2%) των περιστατικών αυτών κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Βέβαια δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά την τελική διάγνωση καθώς παρόμοια ποσοστά ασθενών διαγνώστηκαν με ΚΠΗ και ΝΗ τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Αντίστοιχες μελέτες έχουν διενεργηθεί σε διάφορες χώρες του κόσμου και έχουν καταλήξει επίσης στο συμπέρασμα ότι υπήρξε σημαντική αύξηση των περιστατικών πρώιμης και νωρίς ήβης κατά τη διάρκεια της πανδημίας συγκριτικά με τα προηγούμενα έτη. Μέχρι και σήμερα δεν είχε διενεργηθεί αντίστοιχη μελέτη , που να γνωρίζουμε , που να αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό της Ελλάδας και συγκεκριμένα της Κρήτης.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω πολλοί επιστήμονες σε διάφορα παιδο-ενδοκρινολογικά κέντρα παρατήρησαν ότι κατά τη διάρκεια της πανδημίας υπήρξε αυξημένη προσέλευση περιστατικών για διερεύνηση πρώιμης και νωρίς ήβης. Έτσι πολλοί αποφάσισαν να προχωρήσουν σε διεξαγωγή έρευνας πάνω στην παρατήρηση αυτή και οι περισσότεροι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πανδημία επηρέασε θετικά την επίπτωση των περιστατικών πρώιμης και νωρίς ήβης. (28,81,82,84,87,89,90,97,98) Υπάρχουν βέβαια πολλοί και διαφορετικοί παράγοντες που έχουν συνδεθεί αιτιολογικά με το φαινόμενο αυτό στις διαφορετικές μελέτες που διενεργήθηκαν χωρίς όμως να υπάρχει βέβαιη άμεση συσχέτιση. Στα τέλη του 2019 ταυτοποιήθηκε στην Κίνα, ο νέος κορονοϊός ως οξύ σοβαρό αναπνευστικό σύνδρομο κορονοϊού 2 (SARS-CoV-2), που προκαλεί άτυπη πνευμονία και ορίζεται ως η νόσος του κορονοϊού (COVID-19) (99). Επεκτάθηκε με μεγάλη ταχύτητα παγκοσμίως και οδήγησε σε μία παγκόσμια πανδημία. Με σκοπό να μειωθούν τα κρούσματα και η προσέλευση των ασθενών στα επείγοντα των νοσοκομείων, στην Ελλάδα από τις 23 Μαρτίου επιβλήθηκαν σημαντικοί περιορισμοί στην κυκλοφορία και μετακίνηση των πολιτών σε ολόκληρη την επικράτεια , πλην συγκεκριμένων εξαιρέσεων. Από τις 4 Μαΐου τέθηκε σε εφαρμογή το σχέδιο της κυβέρνησης για τη σταδιακή αποκλιμάκωση των έκτακτων μέτρων. Από τον Αύγουστο η εξέλιξη του αριθμού κρουσμάτων, νοσηλευομένων, και θανόντων εμφάνισε εκ νέου ανοδική πορεία. Στις 7 Νοεμβρίου 2020 λόγω της εμφάνισης του δεύτερου

κύματος της νόσου ανακοινώθηκε νέος καθολικός περιορισμός μετακινήσεων για όλη τη χώρα. Τα σχολεία παρέμειναν κλειστά μέχρι τη Δευτέρα 11 Ιανουαρίου 2021. Οι αθλητικές δραστηριότητες απαγορεύθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια του lockdown και οι δημοτικές αθλητικές εγκαταστάσεις παρέμειναν κλειστές. (100) Η καθημερινότητα άλλαξε σε πολλούς τομείς και επηρέασε σε μεγάλο βαθμό τόσο τους ενήλικους όσο και τα παιδιά. Πολλά άτομα ξεκίνησαν να εργάζονται εξ' αποστάσεως από την κατοικία τους ενώ τα διαζώσης μαθήματα αντικαταστάθηκαν από μαθήματα εξ' αποστάσεως μέσω ηλεκτρονικής πλατφόρμας. Τα μέτρα αυτά είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση της χρήσης των ηλεκτρονικών συσκευών από παιδιά και ενήλικους καθώς και τη μείωση της φυσικής δραστηριότητας με ταυτόχρονη αύξηση της καθιστικής ζωής. (28) Επίσης στην περίοδο αυτή, παρατηρήθηκε αύξηση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με το στρες, σε νέους και παιδιά. (28)

Σε έρευνα των Stagi et al (97) όπου μελετήθηκαν ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΚΠΗ πριν και μετά την πανδημία, διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός των νέο διαγνωσμένων περιστατικών ΚΠΗ κατά τη διάρκεια της πανδημίας ήταν σημαντικά υψηλότερος από τα περιστατικά ΚΠΗ τα 5 προηγούμενα έτη ($p < 0.0005$). Σε άλλη ιταλική μελέτη (98), παρατηρήθηκε αύξηση (+108%) στην προσέλευση των ασθενών για έλεγχο πρώιμης ήβης την περίοδο Μάρτιος 2020 - Σεπτέμβριος 2020 συγκριτικά με την ίδια περίοδο το 2019. Τρίτη μελέτη στην Ιταλία (28) που συνέκρινε τα περιστατικά πρώιμης ήβης το έτος πριν και μετά την έναρξη πανδημίας, παρατήρησε +122% αύξηση των περιστατικών την περίοδο κατά τη διάρκεια και μετά το lockdown. Σε αντίστοιχες μελέτες στην Τουρκία (101) (82), τα περιστατικά ΚΠΗ που διαγνώστηκαν κατά την πανδημία στη διάρκεια 1 έτους ήταν πάνω από τα διπλάσια συγκριτικά με τα προηγούμενα 3 χρόνια. Στην Ινδία, οι Shruti et al (84) αναφέρουν 3.6 φορές αύξηση στις επισκέψεις για έλεγχο πρώιμης ήβης κατά τη διάρκεια της πανδημίας.

Η αύξηση του αριθμού των περιστατικών πρώιμης ή νωρίς ήβης και των παραλλαγών τους ήταν εμφανής και στη δική μας μελέτη καθώς τα 2 χρόνια της πανδημίας ο αριθμός των περιστατικών ήταν κατά **22** ασθενείς μεγαλύτερος ανά έτος από ότι τα 5 προηγούμενα έτη. Επομένως πριν την πανδημία τα περιστατικά νωρίς ή πρώιμης ήβης αντιστοιχούν σε 13 περιστατικά ανά έτος ενώ μετά την πανδημία σε 35 περιστατικά ανά έτος.

Σύμφωνα με τους Chioma et al (98), το οικογενειακό ιστορικό της πρώιμης και της νωρίς ήβης ήταν θετικό στο 30% του συνολικού θηλυκού πληθυσμού που παρουσίασαν πρώιμα ή νωρίς σημεία ήβης, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά με την ομάδα ελέγχου, εύρημα που συμφωνεί με τη δική μας μελέτη. Συγκεκριμένα, η μέση ηλικία εμμήνου ρύσεως στις μητέρες των ασθενών με ΚΠΗ και ΝΗ, τόσο πριν όσο και μετά την πανδημία ήταν τα 12

έτη, ηλικία που θεωρείται φυσιολογική για την έναρξη εμμηναρχής. Επομένως αυτό υποδηλώνει ότι οι παράγοντες που οδήγησαν στην αύξηση των περιστατικών πρώιμης και νωρίς ήβης κατά την πανδημία πιθανόν να σχετίζονται περισσότερο με αλλαγές στο περιβάλλον και στις καθημερινές συνήθειες παρά με το γενετικό υπόβαθρο των ασθενών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού των αρρένων με πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Επίσης όπως αναφέρθηκε παραπάνω στα αποτελέσματα, το 44,4% των αρρένων που συμμετείχαν στη μελέτη παρακολουθούνταν από τη γιατρό για άλλους λόγους πριν την έναρξη της ήβης. Η παρατήρηση της αύξησης του όγκου των όρχεων στους ασθενείς αυτούς έγινε από την ίδια ιατρό σε επανέλεγχο. Αυτό υποδηλώνει ότι οι περισσότεροι γονείς δεν ανησυχούν ή υπο αξιολογούν τα σημεία έναρξης ήβης στους άρρενες και επομένως υπάρχει πιθανότητα αρκετά περιστατικά να διέφυγαν του ελέγχου.

Στη μελέτη μας, ο λόγος LH/FSH στα περιστατικά ΚΠΗ πριν την πανδημία ήταν υψηλότερος συγκριτικά με αυτόν στα περιστατικά ΚΠΗ κατά την πανδημία (1.19 vs 0.76) χωρίς όμως να θεωρείται στατιστικά σημαντική διαφορά. Τα περιστατικά ΝΗ πριν και μετά την πανδημία είχαν παρόμοια τιμή στο λόγο LH/FSH. Αντίθετα με το δικό μας εύρημα, μελέτη στην Κίνα (83) παρατήρησε υψηλότερη τιμή του λόγου μέγιστης LH/FSH στη δοκιμασία LHRH στους ασθενείς που διαγνώστηκαν με πρώιμη ήβη κατά την πανδημία. Οι ερευνητές συσχέτισαν το αποτέλεσμα αυτό με πιθανή ταχύτερη εξέλιξη ήβης στα περιστατικά ΚΠΗ κατά την πανδημία. Στη δική μας μελέτη δεν μπορούμε να μιλήσουμε με βεβαιότητα για το ρυθμό εξέλιξης της ήβης καθώς δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στις επιμέρους ομάδες ως προς το ρυθμό της κατά μήκους αύξησης και το λόγο LH/FSH σε όσους ασθενείς διενέργησαν LHRH test. Ακόμα δεν μπόρεσε να αξιολογηθεί η εξέλιξη των σταδίων κατά Tanner σε περίοδο 6 μηνών καθώς τα περισσότερα περιστατικά με πρώιμη ή νωρίς ήβη έλαβαν άμεσα θεραπεία με αναστολείς ήβης γεγονός που επιβραδύνει την ενήβωση και δεν μπορούμε να έχουμε πραγματική εικόνα για την ταχύτητα. Σχετικά με τις βασικές τιμές LH και E2 στα περιστατικά ΚΠΗ πριν και μετά την πανδημία, η μέση τιμή για την LH ήταν 0.9 και 0.51 ενώ η μέση τιμή για την E2 ήταν 17.79 και 19.77 αντίστοιχα πριν και μετά την πανδημία, μικρή διαφορά αλλά όχι στατιστικά σημαντική. Αντίθετα τα περιστατικά ΝΗ που διαγνώστηκαν πριν την πανδημία είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0.05$) στη μέση τιμή της E2 ($E2 = 15.8 \pm 11$) συγκριτικά με την ομάδα ΝΗ κατά την πανδημία ($E2 = 26.8 \pm 23.7$) ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μέση τιμή της βασικής LH. Η τιμή της E2 επηρεάζεται σημαντικά από τη δράση της αρωματάσης του λιπώδους ιστού, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται στους παχύσαρκους ασθενείς και μέσω αυτής τα ανδρογόνα μετατρέπονται σε οιστρογόνα.(102)

Ο φόβος του πληθυσμού μπροστά στον κίνδυνο του νέου και άγνωστου ιού πιθανόν να διαφέρει από χώρα σε χώρα και να σχετίζεται τόσο με τα επικοινωνιακά μέσα που χρησιμοποιήθηκαν, όσο με την εμπιστοσύνη του κόσμου στην επιστημονική κοινότητα και την κουλτούρα του κάθε λαού. Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία εμφάνισης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου μεταξύ των ασθενών που διαγνώστηκαν με ΚΠΗ και ΝΗ πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Όμως φάνηκε σημαντική διαφορά στο χρονικό διάστημα από την πρώτη παρατήρηση των σημείων ήβης (από τους γονείς ή τον παιδίατρο) μέχρι την πρώτη επίσκεψη με μέση τιμή 5 μηνών καθυστέρησης στους ασθενείς με πρώιμη εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Το εύρημα αυτό πιθανόν να οφείλεται στον φόβο των γονέων να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή σε χώρους υγείας λόγω του κινδύνου πιθανής λοίμωξης και στη δυσχέρεια που υπήρχε γενικότερα στις μετακινήσεις εκείνη την περίοδο. Ακόμα μπορεί οι γονείς να υποβάθμισαν τα σημεία ήβης μπροστά στο άγχος και τον κίνδυνο της επικείμενης πανδημίας. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με άλλες μελέτες όπου βρέθηκε ότι η ομάδα των ασθενών με ΚΠΗ κατά την πανδημία αναζήτησε πιο σύντομα ιατρική συμβουλή από ότι η ομάδα ΚΠΗ πριν την πανδημία (89,103). Οι Orman et al (103) παρατήρησαν μικρότερη ηλικία πρώτης επίσκεψης και πρωιμότερη έναρξη αναστολής ήβης στην ομάδα των ασθενών κατά την πανδημία. Αναφέρεται όμως ότι το εύρημα αυτό πιθανόν να οφείλεται στο ότι οι μικρότερης ηλικίας ασθενείς προκάλεσαν μεγαλύτερη ανησυχία και εξετάστηκαν πιο άμεσα από τους μεγαλύτερους ασθενείς οι οποίοι παρέμειναν στο σπίτι, δημιουργώντας εν τέλει στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι Oliveira et al (89) συγκρίνοντας την υγιή ομάδα ελέγχου με τα θήλα που εμφάνισαν πρώιμη ήβη κατά τη διάρκεια της πανδημίας διαπίστωσαν ότι οι τελευταίες είχαν πιο προχωρημένη ηλικία κατά τη διάγνωση (7.15 συγκριτικά με 6.74 έτη; $p = 0.10$), αλλά ο χρόνος από τη στιγμή που το αντιλήφθηκαν οι γονείς μέχρι τη διάγνωση ήταν μικρότερος (6.65 versus 12.15 months; $p = 0.02$).

Υπό τις συνθήκες του εγκλεισμού, της επιβολής της κοινωνικής αποστασιοποίησης, των διαδικτυακών μαθημάτων και της διακοπής των εξωσχολικών δραστηριοτήτων, η καθημερινότητα των παιδιών άλλαξε ριζικά. Το αποτέλεσμα ήταν η μείωση της φυσικής δραστηριότητας, η αύξηση του χρόνου έκθεσης στις οθόνες της τηλεόρασης και των άλλων ηλεκτρονικών συσκευών καθώς και η αυξημένη κατανάλωση φαγητού. Πιθανόν αυτοί οι λόγοι να οδήγησαν στην αύξηση του σωματικού βάρους και της συγκέντρωσης του λιπώδους ιστού. Εδώ και αρκετές δεκαετίες έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άμεσης σύνδεσης μεταξύ της προεφηβικής πρόσληψης βάρους και της ηλικίας έναρξης της ήβης (30). Το αυξημένο σωματικό λίπος σχετίζεται με την αύξηση της συγκέντρωσης της γκρελίνης και τη μείωση της

συγκέντρωσης της λεπτίνης, δύο ορμονών που σε προηγούμενες μελέτες συνδέθηκαν με τη χρονική στιγμή της έναρξης της ήβης. (16,20,28)

Στη μελέτη μας δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ύψος και το βάρος των ασθενών με πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου πριν και κατά την πανδημία, παρότι οι ασθενείς της ομάδας που διαγνώστηκε κατά την πανδημία είχαν συνολικά πιο αυξημένη μέση τιμή βάρους σώματος. Παρόλο που παρατηρήσαμε σημαντική αύξηση ($p=0.05$) στη μέση τιμή BMI στα περιστατικά ΚΠΗ που διαγνώστηκαν κατά την πανδημία συγκριτικά με εκείνα που διαγνώστηκαν πριν, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο BMI των ασθενών με ΝΗ πριν και κατά την πανδημία όπως επίσης το ποσοστό των υπέρβαρων ή παχύσαρκων ασθενών με πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου ήταν παρόμοιο. Αυτό πιθανό να υποδηλώνει ότι οι ασθενείς που διαγνώστηκαν κατά την πανδημία με ΚΠΗ είχαν συνολικά πιο αυξημένο BMI συγκριτικά με τους ασθενείς με ΚΠΗ πριν την πανδημία χωρίς όμως να βρίσκονται σε επίπεδα παχυσαρκίας ή προ-παχυσαρκίας. Στις περισσότερες μελέτες που έχουν διενεργηθεί μέχρι και σήμερα, επίσης δεν έχει βρεθεί στατιστικά σημαντική διαφορά στο BMI στους ασθενείς με πρώιμη ή νωρίς εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου πριν και κατά την πανδημία. (82,84,89,90,101,103) Συγκεκριμένα οι Acinikli et al (82) δεν διαπίστωσαν σημαντική διαφορά σε ύψος, βάρος και BMI στους ασθενείς με πρώιμη και νωρίς ήβη πριν και κατά την πανδημία αλλά διαπίστωσαν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με παχυσαρκία ή προ-παχυσαρκία και ΚΠΗ διαγνώστηκαν κατά την πανδημία. Σε αντίστοιχη μελέτη των Itani et al (104) φάνηκε ότι περισσότερα υπέρβαρα θήλεα ηλικίας μικρότερης των 8 ετών ανέπτυξαν ΚΠΗ κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Στη μελέτη των Oliveira Neto et al (89), όπως και στη δική μας, η παχυσαρκία ήταν πιο εμφανής στην ομάδα που η πρώιμη ήβη εμφανίστηκε κατά την πανδημία αλλά χωρίς το εύρημα αυτό να θεωρείται στατιστικά σημαντικό. Η αύξηση του λιπώδους ιστού είναι ικανή να προάγει την αύξηση της συγκέντρωσης της λεπτίνης και να μειώσει τη συγκέντρωση της γκρελίνης (20). Αυτοί οι δύο περιφερικοί διαμεσολαβητές έχουν μελετηθεί αρκετά σχετικά με τη συμμετοχή τους, στο μηχανισμό έναρξης της, με δεδομένα να υποστηρίζουν ότι η λεπτίνη προάγει την κατά ώσεις έκκριση της GnRH και η γκρελίνη την καταστέλλει.(28) Βέβαια οι Oliveira et al (89) έδωσαν μεγαλύτερη βαρύτητα στη δράση της γκρελίνης καθώς βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις λεπτίνης στον ορό στις δύο ομάδες δεν εμφάνιζαν σημαντική διαφορά (5.75 έναντι 7.14 ng/ml, $p=.146$), ενώ οι συγκεντρώσεις γκρελίνης στην ομάδα 2020 ήταν σημαντικά χαμηλότερες από εκείνες της ομάδας 2016 2020 (0.38 έναντι 0.88 ng/ml, $p<.001$). Επίσης, η σύνθεση των ανδρογόνων επίσης προωθείται με την αύξηση των κυτταροκινών ως

φλεγμονώδης αντίδραση λόγω της παχυσαρκίας συμμετέχοντας με τον τρόπο αυτό στην πρώιμη ήβη.(90)

Μια σημαντική ορμόνη, η μελατονίνη, ρυθμιστής του κιρκάδιου κύκλου του ανθρώπου, πιθανολογείται ότι επηρεάστηκε ως προς την έκκριση κατά τη διάρκεια της πανδημίας λόγω διαταραχών ύπνου και αυξημένης χρήσης ηλεκτρονικών συσκευών (89,97). Το σήμα της αποτελεί μέρος του συστήματος που ρυθμίζει τον κύκλο του ύπνου και συνδέεται επίσης με το μεταβολισμό. Ο ύπνος πιθανόν να έχει μεγάλη σημασία για τη διαδικασία της ενήβωσης καθώς η συγκέντρωση της μελατονίνης εξαρτάται από την ποιότητα του ύπνου. Επίσης σε κάποιες μελέτες έχει παρατηρηθεί μειωμένη συγκέντρωση της στον ορό ασθενών με πρώιμη ήβη (105) καθώς και σε φυσιολογικές συνθήκες στην έναρξη της ήβης.(106) Τα γεύματα που λαμβάνονται αργά τη νύχτα, όταν τα επίπεδα μελατονίνης είναι ψηλά, οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη.(90) Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η κύρια συνέπεια της παχυσαρκίας και ειδικά της κεντρικής παχυσαρκίας. Συνδέεται με αντισταθμιστική υπερινσουλιαιμία η οποία μειώνει τα επίπεδα της πρωτεΐνης που συνδέεται με τα στεροειδή του φύλου με αποτέλεσμα να αυξάνει τα επίπεδα ελεύθερων οιστρογόνων.(107) Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η ανοχή στη γλυκόζη επηρεάζεται από τα επίπεδα μελατονίνης μέσω του ενδογενούς κιρκάδιου ρυθμού και έτσι πιθανολογείται ότι αλλαγές στον ύπνο και στις διατροφικές συνήθειες μπορεί να έχουν επίδραση στη χρονική στιγμή έναρξης της ήβης.(90) Θα μπορούσαμε επομένως να συσχετίσουμε το αυξημένο BMI των ασθενών με ΚΠΗ στη μελέτη μας με το εύρημα των Umano et al.(90) όπου εξετάστηκε η σχέση μεταξύ πρώιμης ήβης κατά τη διάρκεια της πανδημίας και διαταραχών ύπνου. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι παρότι τα επίπεδα διαταραχών ύπνου δεν διέφεραν σημαντικά στα παιδιά με ΚΠΗ και στον υγιή πληθυσμό πριν την πανδημία, κατά τη διάρκεια του lockdown, οι ασθενείς με ΚΠΗ ανέφεραν συνολικά υψηλότερα επίπεδα διαταραχών ύπνου ($p=0.005$). Πιθανόν αυτό να σχετίζεται με ανεπαρκή λειτουργία της μελατονίνης που οδηγεί σε μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές ενήβωσης.

6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Βασικός περιορισμός της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός του δείγματος και ο μονοκεντρικός της χαρακτήρας. Επίσης δεν έχουν συμπεριληφθεί περιστατικά πρώιμης και νωρίς ήβης τα οποία παρακολουθούνταν στο νοσοκομείο. Οι εργαστηριακές εξετάσεις και ο ακτινολογικός έλεγχος διενεργήθηκε σε διαφορετικά διαγνωστικά κέντρα και παρά τη μετατροπή των μονάδων όπου χρειαζόταν, υπάρχει περιορισμός ως προς την ακρίβεια της σύγκρισης των τιμών. Ακόμα δεν μελετήθηκαν δεδομένα για την θερμιδική πρόσληψη, το χρόνο φυσικής δραστηριότητας ή χρήσης ηλεκτρονικών συσκευών και το ρυθμό εξέλιξης της ήβης. Επομένως είναι ελλιπή τα στοιχεία που αφορούν την αξιολόγηση του λιπώδους ιστού και της ψυχοκοινωνικής κατάστασης.

7. ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη αυτή θα μπορούσε να επεκταθεί και να συμπεριληφθούν δεδομένα από ιατρικές μονάδες και άλλων περιοχών της Ελλάδας για να υπάρχει μια συνολική εικόνα. Επίσης είναι σημαντικό να αξιολογηθεί σε επόμενη η μελέτη ο ρυθμός εξέλιξης της ήβης στους ασθενείς που παρουσιάζουν πρώιμη εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και να ελεγχθούν μέσω ερωτηματολογίων οι συνήθειες ύπνου και ο χρόνος χρήσης ηλεκτρονικών συσκευών στον πληθυσμό αυτό . Ακόμα θα μπορούσε να ελεγχθεί η συσχέτιση της λοίμωξης με Covid-19 και της συχνότητας εμφάνισης πρώιμης ή νωρίς ήβης καθώς έχει αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες ότι ο ιός παθοφυσιολογικά μπορεί να έχει άμεση δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω σύνδεσης με τους υποδοχείς ACE II (81)

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι γνωστό ότι η χρονική στιγμή έναρξης της ήβης επηρεάζεται τόσο από περιβαλλοντικούς όσο και από γενετικούς παράγοντες. Οι δραματικές αλλαγές στην καθημερινότητα κατά τη διάρκεια της πανδημίας πιθανόν να αποτέλεσαν σημαντικό παράγοντα διέγερσης του μηχανισμού έναρξης της ήβης αν λάβουμε υπόψιν τη μεγάλη αύξηση των περιστατικών πρώιμης ήβης μετά την εμφάνιση του covid 19. Παρ όλα αυτά οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην έναρξη της ήβης δεν έχουν ακόμα διαλευκανθεί παρότι κατά καιρούς έχουν προταθεί διαφορετικές υποθέσεις όπως η αύξηση του βάρους, το ψυχολογικό στρες και η υπερβολική χρήση των ηλεκτρονικών συσκευών.

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο BMI των ασθενών με ΚΠΗ που διαγνώστηκαν κατά την πανδημία, συγκριτικά με εκείνους με την ίδια διάγνωση πριν την πανδημία. Επίσης όσον αφορά τον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκε σημαντική διαφορά στις τιμές E2 μεταξύ των περιστατικών ΝΗ πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας, με μεγαλύτερη τιμή να εμφανίζουν τα περιστατικά που διαγνώστηκαν κατά την πανδημία. Η αυξημένη τιμή E2 έχει συσχετιστεί με το αυξημένο σωματικό λίπος. Αυτά τα ευρήματα πιθανόν να σχετίζονται με τις μεταβολές που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας όπως η αυξημένη θερμιδική πρόσληψη, η μειωμένη φυσική άσκηση και η αυξημένη χρήση ηλεκτρονικών συσκευών, τα οποία επέτρεψαν την αύξηση του λίπους και της παραγωγής οιστρογόνων κατά την πανδημία. Ακόμα παρατηρήσαμε μεγαλύτερο διάστημα μεταξύ της παρατήρησης των σημείων ήβης από τους γονείς (ή τους παιδίατρος) και της πρώτης εξέτασης το οποίο μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι γονείς πιθανόν να ήθελαν να αποφύγουν τις μετακινήσεις και τις επισκέψεις σε ιατρικούς χώρους. Είναι σημαντικό να διενεργηθούν και άλλες μελέτες για τη συσχέτιση του φαινομένου της αύξησης των περιστατικών πρώιμης και νωρίς ήβης κατά την πανδημία με συγκεκριμένους δυνητικά παθολογικούς παράγοντες που εμφανίστηκαν την περίοδο αυτή.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pinyerd B, Zipf WB. Puberty—Timing Is Everything! *Journal of Pediatric Nursing*. 2005 Mar;20(2):75–82.
2. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Mar;4(3):254–64.
3. Mul D, Hughes IA. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *European Journal of Endocrinology*. 2008 Dec 1;159(suppl_1):S3–8.
4. Lanes R, Soros A, Jakubowicz S. Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty. Gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004 Dec;17(5):759–66.
5. Kuri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. *HRP*. 2014;82(2):73–80.
6. Howard SR. Interpretation of reproductive hormones before, during and after the pubertal transition—Identifying health and disordered puberty. *Clinical Endocrinology*. 2021;95(5):702–15.
7. Υποθάλαμος. Στοιχεία ανατομίας και λειτουργικής φυσιολογίας – Γνωσιακή Βάση Νευρολογίας [Internet]. [cited 2022 Sep 22]. Available from: <https://myneurology.eu/archives/534>
8. Casteel CO, Singh G. Physiology, Gonadotropin-Releasing Hormone. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Aug 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558992/>
9. Wu Y, Sánchez BN, Goodrich JM, Dolinoy DC, Cantoral A, Mercado-Garcia A, et al. Dietary exposures, epigenetics and pubertal tempo. *Environ Epigenet*. 2019 Jan;5(1):dvz002.
10. Emmanuel M, Bokor BR. Tanner Stages. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Aug 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470280/>
11. Zeydabadi Nejad S, Ramezani Tehrani F, Zadeh-Vakili A. The Role of Kisspeptin in Female Reproduction. *Int J Endocrinol Metab*. 2017 Apr 22;15(3):e44337.
12. ESPE e-Learning: Puberty [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: https://www.espe-elearning.org/ilias.php?ref_id=3490&obj_id=70264&cmd=layout&cmdClass=illm presentationgui&cmdNode=z3&baseClass=iLLMPresentationGUI
13. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological Mechanisms of the Onset of Puberty in Primates*. *Endocrine Reviews*. 2001 Feb 1;22(1):111–51.

14. The Triggers That Start Puberty. [Internet]. Andréas Astier. [cited 2022 Sep 22]. Available from: <https://www.andreasastier.com/blog/the-triggers-that-start-puberty>
15. Gene Networks and the Neuroendocrine Regulation of Puberty - PMC [Internet]. [cited 2022 Aug 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2888991/>
16. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty: Roles of leptin and kisspeptins. *Hormones and Behavior*. 2013 Jul 1;64(2):187–94.
17. Vigersky RA, Andersen AE, Thompson RH, Loriaux DL. Hypothalamic Dysfunction in Secondary Amenorrhea Associated with Simple Weight Loss. *New England Journal of Medicine*. 1977 Nov 24;297(21):1141–5.
18. Frisch RE, Revelle R. Height and Weight at Menarche and a Hypothesis of Critical Body Weights and Adolescent Events. *Science*. 1970 Jul 24;169(3943):397–9.
19. Bygdell M, Kindblom JM, Jansson JO, Ohlsson C. Revisiting the critical weight hypothesis for regulation of pubertal timing in boys. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021 Jan 4;113(1):123–8.
20. Elias CF. Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions. *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Jan;23(1):9–15.
21. Castellano JM, Bentsen AH, Mikkelsen JD, Tena-Sempere M. Kisspeptins: bridging energy homeostasis and reproduction. *Brain Res*. 2010 Dec 10;1364:129–38.
22. Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner E, Støvring H, Olsen J, et al. Timing of puberty in boys and girls: A population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019 Jan;33(1):70–8.
23. Lalwani S, Reindollar RH, Davis AJ. Normal onset of puberty have definitions of onset changed? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003 Jun;30(2):279–86.
24. Lacroix AE, Gondal H, Shumway KR, Langaker MD. Physiology, Menarche. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Sep 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470216/>
25. Manotas MC, González DM, Céspedes C, Forero C, Moreno APR. Genetic and Epigenetic Control of Puberty. *SXD*. 2022;16(1):1–10.
26. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. *Acta Paediatr Scand*. 1991 Sep;80(8–9):852–8.
27. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003 Oct;24(5):668–93.

28. Chioma L, Bizzarri C, Verzani M, Fava D, Salerno M, Capalbo D, et al. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience. *Endocr Connect*. 2022 Feb 14;11(2):e210650.
29. Lalwani S, Reindollar RH, Davis AJ. Normal onset of puberty. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2003 Jun 1;30(2):279–86.
30. Livadas S, Chrousos GP. Molecular and Environmental Mechanisms Regulating Puberty Initiation: An Integrated Approach. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 25];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00828>
31. Leonardi A, Cofini M, Rigante D, Lucchetti L, Cipolla C, Penta L, et al. The Effect of Bisphenol A on Puberty: A Critical Review of the Medical Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017 Sep;14(9):1044.
32. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. *Cell*. 2017 Dec 14;171(7):1481–93.
33. Mandy M, Nyirenda M. Developmental Origins of Health and Disease: the relevance to developing nations. *Int Health*. 2018 Mar;10(2):66–70.
34. Colich NL, Platt JM, Keyes KM, Sumner JA, Allen NB, McLaughlin KA. Earlier age at menarche as a transdiagnostic mechanism linking childhood trauma with multiple forms of psychopathology in adolescent girls. *Psychol Med*. 2020 May;50(7):1090–8.
35. Gur RE, Moore TM, Rosen AFG, Barzilay R, Roalf DR, Calkins ME, et al. Burden of Environmental Adversity Associated With Psychopathology, Maturation, and Brain Behavior Parameters in Youths. *JAMA Psychiatry*. 2019 Sep 1;76(9):966–75.
36. Tanner Scale - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2022 Sep 27]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/tanner-scale>
37. Martrille L, Baccino E. AGE ESTIMATION IN THE LIVING 17. :1.
38. Holm K, Mosfeldt Laursen E, Brocks V, Müller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1995;6(3):175–81.
39. Breehl L, Caban O. Physiology, Puberty. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Sep 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534827/>
40. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril*. 1993 Sep;60(3):456–60.

41. Talarico V, Rodio MB, Viscomi A, Galea E, Galati MC, Raiola G. The role of pelvic ultrasound for the diagnosis and management of central precocious puberty: An update. *Acta Biomed.* 2021;92(5):e2021480.
42. Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Toppari J. Testicular growth and development in puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Jun;24(3):215–24.
43. Avila JT. Normal Adolescent Growth and Development. In: Reference Module in Biomedical Sciences [Internet]. Elsevier; 2021 [cited 2022 Sep 26]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012818872900011X>
44. Bogin B. Patterns of human growth. Vol. Cambridge. Cambridge, U.K. ; New York: Cambridge University Press; 1999. xiv, 455 p p.
45. Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R, Bedair S. Advances in pubertal growth and factors influencing it: Can we increase pubertal growth? *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 Nov;18(Suppl 1):S53–62.
46. Evaluation of Bone Age in Children: A Mini-Review - PMC [Internet]. [cited 2022 Sep 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7994346/>
47. Satoh M. Bone age: assessment methods and clinical applications. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2015 Oct;24(4):143–52.
48. De Sanctis V, Di Maio S, Soliman AT, Raiola G, Elalaily R, Millimaggi G. Hand X-ray in pediatric endocrinology: Skeletal age assessment and beyond. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 Nov;18(Suppl 1):S63-71.
49. Cumberland AL, Hirst JJ, Badoer E, Wudy SA, Greaves RF, Zacharin M, et al. The Enigma of the Adrenarche: Identifying the Early Life Mechanisms and Possible Role in Postnatal Brain Development. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 21;22(9):4296.
50. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Oct;83(10):3558–62.
51. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche – physiology, biochemistry and human disease. *Clinical Endocrinology.* 2004;60(3):288–96.
52. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty: Neoplastic Causes and Endocrine Considerations. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011(1):184502.
53. Berberoğlu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009 Jun;1(4):164–74.
54. Precocious (Early) Puberty [Internet]. Cleveland Clinic. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21064-precocious-early-puberty>

55. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3644–50.
56. Prété G, Couto-Silva AC, Trivin C, Brauner R. Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors. *BMC Pediatr.* 2008 Jul 4;8:27.
57. Wang Y, Liang L, Fang Y, Fu J, Dong G, Wang C. A clinical follow-up study of premature thelarche in infants under the age of two. *International Journal of Pediatric Endocrinology.* 2013 Oct 3;2013(1):P129.
58. Byrne ML, Whittle S, Vijayakumar N, Dennison M, Simmons JG, Allen NB. A systematic review of adrenarche as a sensitive period in neurobiological development and mental health. *Dev Cogn Neurosci.* 2016 Dec 21;25:12–28.
59. Kota AS, Ejaz S. Precocious Puberty. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Aug 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544313/>
60. Pinto SM, Garden AS. Prepubertal menarche: A defined clinical entity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2006 Jul;195(1):327–9.
61. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(5):2276–80.
62. Gracjasz-Palikij I, Paprocka J, Gawlik A. Central precocious puberty - etiology with particular consideration of neurological causes. *Arch Med Sci [Internet].* 2020 Jul 27 [cited 2022 Oct 5]; Available from: <https://www.archivesofmedicalscience.com/Central-precocious-puberty-etiology-with-particular-consideration-of-neurological,121051,0,2.html>
63. Yoon SA, Han HS, Kim H, Yun SC. Different clinical courses of central precocious girls according to their age at presentation and treatment. :7.
64. Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 Consecutive Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Single-Center Study. *PLOS ONE.* 2013 Jun 30;8(7):e70931.
65. Alikasifoglu A, Vuralli D, Gonc EN, Ozon A, Kandemir N. Changing Etiological Trends in Male Precocious Puberty: Evaluation of 100 Cases with Central Precocious Puberty over the Last Decade. *HRP.* 2015;83(5):340–4.
66. Ziqin L, Xiaohui L, Xiaobo C. Precocious Puberty in Boys: A Study Based on Five Years of Data from a Single Center in Northern China. *Jcrpe.* 2021 Dec 1;13(4):418–25.
67. Beccuti G, Ghizzoni L. Normal and Abnormal Puberty. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2022 Aug 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279024/>

68. Midparental Height [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://fpnotebook.com/endo/exam/MdprntlHght.htm>
69. Department of Pediatrics, Unit of Pediatric and Infectious Diseases, Bambino Gesù Children Hospital IRCCS, Rome, Italy, Bozzola E, Gaudino R, Calcaterra V, Farello G, Gasparri M, et al. Diagnosis of Precocious Puberty in Girls. *Int J Pediatr Child Health*. 2020 Jul 3;8(1):1–8.
70. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008 Dec 29;358(22):2366–77.
71. Kim HK, Kee SJ, Seo JY, Yang EM, Chae HJ, Kim CJ. Gonadotropin-releasing Hormone Stimulation Test for Precocious Puberty. *Korean J Lab Med*. 2011 Oct;31(4):244–9.
72. Wen X, Wen D, Zhang H, Zhang H, Yang Y. Observational study pelvic ultrasound a useful tool in the diagnosis and differentiation of precocious puberty in Chinese girls. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(10):e0092.
73. Kaplowitz PB. Do 6-8 year old girls with central precocious puberty need routine brain imaging? *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016:9.
74. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009 Dec;123(5):e932-939.
75. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, et al. National Estimates of the Timing of Sexual Maturation and Racial Differences Among US Children. *Pediatrics*. 2002 Nov 1;110(5):911–9.
76. Çoban ÖG, Bedel A, Önder A, Adanır AS, Tuhan H, Parlak M. Psychiatric disorders, peer-victimization, and quality of life in girls with central precocious puberty. *J Psychosom Res*. 2021 Apr;143:110401.
77. Mercader-Yus E, Neipp-López MC, Gómez-Méndez P, Vargas-Torcal F, Gelves-Ospina M, Puerta-Morales L, et al. Anxiety, self-esteem and body image in girls with precocious puberty. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English ed)*. 2018 Oct 1;47(4):229–36.
78. Yoo JH. Effects of early menarche on physical and psychosocial health problems in adolescent girls and adult women. *Korean J Pediatr*. 2016 Sep;59(9):355–61.
79. Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty. A report of 96 cases. *Am J Dis Child*. 1968 Mar;115(3):309–21.
80. Eugster EA. Treatment of Central Precocious Puberty. *J Endocr Soc*. 2019 Mar 28;3(5):965–72.
81. Street ME, Sartori C, Catellani C, Righi B. Precocious Puberty and Covid-19 Into Perspective: Potential Increased Frequency, Possible Causes, and a Potential Emergency to Be Addressed. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct

- 20];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.734899>
82. Yüksek Acinikli K, Erbaş İM, Besci Ö, Demir K, Abacı A, Böber E. Has the Frequency of Precocious Puberty and Rapidly Progressive Early Puberty Increased in Girls During the COVID-19 Pandemic? *JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY*. 2022;14(3):302–7.
 83. Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, Wang Y, Li Q, et al. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 21;13:839895.
 84. Mondkar SA, Oza C, Khadilkar V, Shah N, Gondhalekar K, Kajale N, et al. Impact of COVID-19 lockdown on idiopathic central precocious puberty – experience from an Indian centre. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2022 Jul 1;35(7):895–900.
 85. Ariza Jimenez AB, Aguilar Gomez-Cardenas FJ, de la Camara Morano C. [Likely impact of COVID-19 on referrals to pediatric endocrinology: Increased incidence of precocious puberty in a third-level hospital]. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022 Sep;69(7):542–4.
 86. Turriziani Colonna A, Curatola A, Sodero G, Lazzareschi I, Cammisa I, Cipolla C. Central precocious puberty in children after COVID-19 outbreak: a single-center retrospective study. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2022 Dec 18;
 87. S A, B Ö. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2022 Jun 7];35(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34881532/>
 88. Peinkhofer M, Bossini B, Penco A, Giangreco M, Pellegrin MC, Vidonis V, et al. Reduction in pediatric growth hormone deficiency and increase in central precocious puberty diagnoses during COVID 19 pandemics. *Italian Journal of Pediatrics*. 2022 Mar 28;48(1):49.
 89. de Oliveira Neto CP, Azulay RS de S, de Almeida AGFP, Tavares M da GR, Vaz LHG, Leal IRL, et al. Differences in Puberty of Girls before and during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 14;19(8):4733.
 90. Umano GR, Maddaluno I, Riccio S, Lanzaro F, Antignani R, Giuliano M, et al. Central precocious puberty during COVID-19 pandemic and sleep disturbance: an exploratory study. *Italian Journal of Pediatrics*. 2022 Apr 23;48(1):60.
 91. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr*. 1995 Jul;127(1):40–6.
 92. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):357–72.

93. Short Synacthen Test (SST) [Internet]. Gloucestershire Hospitals NHS Foundation Trust. [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://www.gloshospitals.nhs.uk/our-services/services-we-offer/pathology/tests-and-investigations/short-synacthen-test-sst/>
94. Bayer LM. RADIOGRAPHIC ATLAS OF SKELETAL DEVELOPMENT OF THE HAND AND WRIST. *Calif Med.* 1959 Jul;91(1):53.
95. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ.* 2020 Jan 13;368:l6597.
96. Χρήση καμπυλών ανάπτυξης νέου Βιβλιαρίου Υγείας του Παιδιού [Internet]. Υπουργείο Υγείας. [cited 2022 Nov 21]. Available from: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metadotika-kai-mh-metadotika-noshmata/c388-egkyklioi/5280-xrhsh-kampylwn-anaptykshs-neoy-bibliariou-ygeias-toy-paidioy>
97. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, Paci S, Parpagnoli M, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr.* 2020 Nov 4;46(1):165.
98. Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, Pedicelli S, Cappa M. “Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center”. *Italian Journal of Pediatrics.* 2021 Mar 5;47(1):52.
99. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):470–3.
100. Πανδημία COVID-19 στην Ελλάδα. In: Βικιπαίδεια [Internet]. 2023 [cited 2023 Jan 7]. Available from: https://el.wikipedia.org/w/index.php?title=%CE%A0%CE%B1%CE%BD%CE%B4%CE%B7%CE%BC%CE%AF%CE%B1_COVID-19_%CF%83%CF%84%CE%B7%CE%BD_%CE%95%CE%BB%CE%BB%CE%AC%CE%B4%CE%B1&oldid=9843986
101. Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2022 Feb 1;35(2):249–51.
102. Zhai L, Liu J, Zhao J, Liu J, Bai Y, Jia L, et al. Association of Obesity with Onset of Puberty and Sex Hormones in Chinese Girls: A 4-Year Longitudinal Study. *PLoS One.* 2015 Aug 6;10(8):e0134656.
103. Health Sciences University, Dr Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children’s Health and Disease, Health Implementation and Research Center, Ankara, Turkey, Orman B, Esen S, Health Sciences University, Dr Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children’s Health and Disease, Health Implementation and Research Center, Ankara, Turkey, Keskin M, Health Sciences University, Dr Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children’s Health and Disease, Health

- Implementation and Research Center, Ankara, Turkey, et al. Status of Central Precocious Puberty Cases at the Onset of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Single-Center Experience. *Turk Arch Pediatrics*. 2022 May 13;57(3):349–53.
104. Itani A, Abou Hamdan A, Zgheib H, Ghandour Z, Costanian C, Azar A. Increased Incidence of Precocious Puberty in Girls During COVID-19 Pandemic: Early Indicator of the Upcoming Childhood Metabolic Syndrome Pandemic? *Global Pediatric Health*. 2022 Jan 1;9:2333794X221134565.
105. de Holanda FS, Tufik S, Bignotto M, Maganhin CG, Vieira LHL, Baracat EC, et al. Evaluation of melatonin on the precocious puberty: a pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Aug;27(8):519–23.
106. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Frisch H, Zeitlhuber U, Waldhauser M, Wurtman RJ. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet*. 1984 Feb 18;1(8373):362–5.
107. Mihalopoulos NL, Holubkov R, Young P, Dai S, Labarthe DR. Expected changes in clinical measures of adiposity during puberty. *Journal of Adolescent Health*. 2010 Oct;47(4):360–6.
108. Sogro W, Kiraly E, Homoki J, Heinze E, Teller WM, Bierich JR, et al. The effects of cyproterone acetate on statural growth in children with precocious puberty. *European Journal of Endocrinology*. 1987 May 1;115(1):44–56.