



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

## ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική:  
Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

### ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

**Αναστασία Παπαγεωργίου**  
Α.Μ.: 20190467

#### Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

**Μπακοπούλου Φλώρα (Επιβλέπων)**

*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Εφηβικής Ιατρικής,  
Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ*

**Χαρμανδάρη Ευαγγελία**

*Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας*

*Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ*

*Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»*

**Χρούσος Γεώργιος**

*Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδιατρικής*

*Ενδοκρινολογίας*

*Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ*

**Αθήνα, Δεκέμβριος 2023**



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian  
University of Athens**

— EST. 1837 —

**School of Health Sciences  
Department of Medicine**

## **MASTER PROGRAM IN**

***“General Pediatrics and Pediatric Subspecialties:  
Clinical Practice and Research”***

## **MASTER THESIS**

***“Associations of pubertal stages with anthropometric  
and hormonal parameters in a Greek female sample”***

**Anastasia Papageorgiou**  
**Register Number: 20190467**

### **Examining Board Members**

**Bacopoulou Flora (Supervisor)**

*Associate Professor of Pediatrics-Adolescent Medicine  
National and Kapodistrian University of Athens, Medical School*

**Charmandari Evangelia**

*Professor of Pediatrics - Pediatric Endocrinology  
National and Kapodistrian University of Athens, Medical School*

**Chrousos Georgios**

*Professor Emeritus of Pediatrics and Endocrinology,  
Holder, UNESCO Chair on Adolescent Health Care,  
Director, University Research Institute of Maternal and Child  
Health and Precision Medicine,  
National and Kapodistrian University of Athens, Medical School.*  
**Athens, December 2023**

© 2023

*Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)*

*Αναστασία Παπαγεωργίου, Παιδίατρος*

*Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και της φοιτήτριας, ο/η καθένας/μία από τους/τις οποίους/ες έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και τον/την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και την άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.*



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

## ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

**«Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους»**

για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του **Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ”**, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρόπαιδα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

Υπογραφή:

Ονοματεπώνυμο: Αναστασία Παπαγεωργίου

Αριθμός Μητρώου: 20190467

*Στην οικογένεια, τους δασκάλους και τους φίλους μου*



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### «Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους»

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Δεδομένα σχετικά με τα ηλικιακά όρια σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια στην Ελλάδα τα τελευταία χρόνια εκλείπουν από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η συσχέτιση πρόσφατων δεδομένων των ηλικιακών ορίων σεξουαλικής ανάπτυξης με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους σε δείγμα εφήβων κοριτσιών στην Ελλάδα.

**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:** Αναλύθηκαν δεδομένα από φακέλους κοριτσιών 6-18 ετών που επισκέφτηκαν το Ειδικό Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής στο Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία» σε περίοδο 5 ετών (2016-2020).

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.** Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 298 κορίτσια. Η διάμεσος ηλικία εμμηναρχής του δείγματος υπολογίστηκε στα 12 έτη, η διάμεση ηλικία θηλαρχής ήταν τα 9 έτη και η μέση ηλικία εφηβαρχής 8.97 έτη. Η μέση τιμή του μεσοδιαστήματος από την έναρξη ήβης μέχρι την εμμηναρχή ήταν τα 1.99 έτη, ενώ η μέση μεταβολή του ύψους σώματος από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή βρέθηκε 19.17cm. Το μέσο βάρος σώματος κατά την εμμηναρχή υπολογίστηκε σε 49.6 κιλά, ενώ το μέσο ύψος στην εμμηναρχή 154.39cm. Όσον αφορά στον δείκτη μάζας σώματος (BMI) στην αρχή της ήβης και την εμμηναρχή η μέση τιμή ήταν 18.9 kg/m<sup>2</sup> και 20,99 kg/m<sup>2</sup>, αντιστοίχως. Πρώιμη θηλαρχή καταγράφηκε σε ποσοστό 23.96% επί του συνόλου με όριο τα 8 έτη, ενώ 6.31% επί του συνόλου παρουσίασε πρώιμη εμμηναρχή με κατώφλι τα 10 έτη. Το βάρος γέννησης βρέθηκε να έχει ασθενώς ισχυρή θετική συσχέτιση με το BMI στην αρχή της ήβης ( $r = 0.334$ ,  $p < 0.01$ ) και μετρίως ισχυρή θετική συσχέτιση με τη διάρκεια κύησης ( $r = 0.572$ ,  $p < 0.001$ ). Η ηλικία έναρξης της ήβης βρέθηκε να έχει ισχυρά θετική συσχέτιση με την ηλικία εμμηναρχής ( $r = 0.832$ ,  $p < 0.001$ ). Η ηλικία εμμηναρχής βρέθηκε να έχει ισχυρά θετική συσχέτιση με την ηλικία εφηβαρχής ( $r = 0.861$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ ). Το BMI στην αρχή της ήβης δεν βρέθηκε να είναι προγνωστικό της πρώιμης εμμηναρχής και της πρώιμης θηλαρχής. Στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανευρέθηκαν σε IGF-1 ( $p = 0.029$ ), ολική χοληστερόλη ( $p = 0.004$ ), και ασβέστιο ( $p = 0.002$ ), με χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου και ολικής χοληστερόλης και υψηλότερα επίπεδα IGF-1 στην εμμηναρχή σε σχέση με τη θηλαρχή. Τα επίπεδα της FT4 ( $p = 0.011$ ) κυμαίνονταν σε χαμηλότερα επίπεδα στην εμμηναρχή σε σχέση με την εφηβαρχή.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Τα ηλικιακά όρια έναρξης σεξουαλικής ανάπτυξης στο δείγμα κοριτσιών που μελετήθηκε φαίνεται να ακολουθούν τις πτωτικές τάσεις που παρατηρούνται σε διεθνές επίπεδο, χωρίς συσχέτιση με το BMI.

**ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:** Εφηβεία, Ανθρωπομετρικά, Ελλάδα

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Ήβη, Θηλαρχή, Εμμηναρχή, Ελλάδα, Στάδια σεξουαλικής ανάπτυξης

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---



## **ABSTRACT**

### **“Associations of pubertal stages with anthropometric and hormonal parameters in a Greek female sample”**

**BACKGROUND:** Recent data regarding the timing of the onset of thelarche and menarche in contemporary Greek girls, as well as correlations with anthropometric and hormonal measurements are lacking.

**AIM:** This study aimed to present recent trends in pubertal timing and to correlate pubertal stages with anthropometric and hormonal parameters of a Greek female sample.

**METHODOLOGY:** Data were collected retrospectively from medical records of females aged 6-18 years who attended a tertiary Adolescent Medicine Center over a 5-year period (2016-2020).

**RESULTS:** Data from 298 girls' medical records were included in the analysis. Median ages at menarche and thelarche were 12 and 9 years respectively, while mean age at pubarche was 8.97 years. The mean interval between pubertal onset and menarche was 1.99 years. Mean body mass index (BMI) at menarche and thelarche was 20.99 kg/m<sup>2</sup> and 18.90 kg/m<sup>2</sup> respectively. Mean weight at menarche was 49.6kg, whereas the mean height difference between thelarche and menarche was 19.17 cm. Among participants, 6.31% had premature menarche, while 23.96% had premature thelarche. Birth weight was slightly positive correlated with BMI at thelarche/pubarche ( $r = 0.334$ ,  $p < 0.01$ ) and moderately positive correlated with gestational age ( $r = 0.572$ ,  $p < 0.001$ ) Interestingly, BMI at thelarche/pubarche and birth weight were not predictive of premature menarche or premature thelarche. Median (interquartile range-IQR) levels around menarche vs. thelarche were higher for insulin-like growth factor-1 [358.00(140.50) vs. 176.00(55.00) ng/ml], follicle stimulation hormone [5.65(3.14) vs. 3.10(4.23) mIU/ml], testosterone [25.50(31.00) vs. 13.00(21.00) ng/dl], dehydroepiandrosterone sulfate [117.00(112.50) vs. 46.40(51.90) µg/dl] and insulin [17.40(15.05) vs. 8.47(4.97) µIU/ml].

**CONCLUSIONS:** Pubertal timing of the Greek female sample seems to follow the international downward trends of the last decades. Younger age at menarche was not associated with BMI.

**SUBJECT AREA:** Puberty, Anthropometric, Greece

**KEYWORDS:** Puberty, Thelarche, Menarche, Greece, Pubertal stages

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>9</b>
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b>	<b>11</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ</b>	<b>15</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ</b>	<b>17</b>
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ</b>	<b>19</b>
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΩΝ</b>	<b>21</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΗΒΩΣΗ</b>	<b>23</b>
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	23
1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΗΒΩΣΗ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	24
1.3 ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ	28
1.4 ΡΟΛΟΣ GROWTH HORMONE (GH) ΚΑΙ INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 (IGF-1) ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΙΚΗ ΩΡΙΜΑΝΣΗ	31
1.5 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ	32
1.6 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ	34
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΗΒΗΣ</b>	<b>37</b>
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	37
2.2 ΠΡΩΙΜΗ ΗΒΗ	37
2.3 ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΗΒΗ	40

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ</b>	<b>43</b>
3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΔΟΥ ΤΗΣ ΗΒΗΣ	43
3.2 ΓΟΝΙΔΙΑ	44
3.2.1 Σύστημα κισπεπτίνης	44
3.2.2 Ταχυκινίνες	44
3.2.3 Makorin Ring Finger protein 3 (MKRN3)	44
3.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΕΚΚΡΙΣΗ GnRH	45
3.3.1 Εισαγωγή	45
3.3.2 Λεπτίνη	46
3.3.3 Ινσουλίνη	46
3.4 Ο ΠΑΡΑΓΩΝ ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ	47
3.5 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ	49
3.6 ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ	50
3.6.1 Βάρος γέννησης	50
3.6.2 Στρεσογόνα γεγονότα	50
3.6.3 Κλιματικές συνθήκες	50
3.6.4 Ενδοκρινικοί διαταρράκτες	51
3.6.5 Επιγενετική	51

---

3.7 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΚΑΙ ΕΦΗΒΕΙΑ –ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΙ	51
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΕΝΗΒΩΣΗΣ</b>	<b>53</b>
4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	53
4.2 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ	53
4.3 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ	54
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>	<b>57</b>
5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΟ	57
5.2 ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	58
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b>	<b>59</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	<b>63</b>
7.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	63
7.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ- ΣΥΝΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ	68
7.3 ΜΟΝΤΕΛΑ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ	72
7.4 ΜΟΝΤΕΛΑ ΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ	73
7.5 ΑΝΑΛΥΣΗ ΟΡΜΟΝΩΝ ΜΕ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΑΝΟΝΑ ΚΑΙ KRUSKAL WALLIS	76
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 : ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	<b>79</b>
8.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	79
8.2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ	79
8.2.1 Ηλικία Εμμηναρχής	79

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---

8.2.2 Ηλικία Θηλαρχής	81
8.2.3 «Κριτικό Βάρος» Εμμηναρχής	82
8.2.4 Συσχετισμός βάρους γέννησης-διάρκειας κύησης με στάδια σεξουαλικής ωρίμανσης	83
8.2.5 Συσχετισμός BMI αρχής ήβης με ηλικία εμμηναρχής	85
8.2.6 Ηλικία εμμηναρχής vs αρχή ήβης	86
8.2.7 Μέση αύξηση ύψους και βάρους από τη θηλαρχή στην εμμηναρχή	86
8.2.8 Επίπεδα ορμονολογικών και βιοχημικών παραμέτρων	87
8.3 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ- ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	89
8.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	90
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 : ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>93</b>

“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

FSH	ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη
GnRH	εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών
LH	ωχρινοποιητική ορμόνη
life-history theory	θεωρία ιστορίας της ζωής
mini-puberty	μινι-εφηβεία
Θηλαρχή / Εφηβαρχή	Στάδιο κατά Tanner 2 (που αναφέρεται από τη μητέρα η έναρξη ανάπτυξης μαστών / τρίχωσης εφηβαίου ή καταγράφεται σε εξέταση από ιατρό του κέντρου κατά την επίσκεψη, επισκοπικά και με ψηλάφηση)
Πρώιμη θηλαρχή	Ανάπτυξη μαζικού αδένα σε ηλικία μικρότερη των 8 ετών
Πρώιμη Εφηβαρχή	Ανάπτυξη τρίχωσης εφηβαίου σε ηλικία μικρότερη των 8 ετών
Εμμηναρχή	Ηλικία που αναφέρει η μητέρα ή το κορίτσι ότι είχε πρώτη φορά έμμηνο ρύση
Πρώιμη εμμηναρχή	Πρώτη εμμηνορρυσία σε ηλικία μικρότερη των 10 ετών
Καθυστερημένη εμμηναρχή	Πρώτη εμμηνορρυσία σε ηλικία μεγαλύτερη των 15 ετών

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

### Ελληνικοί όροι

ΥΥΓ	Υποθαλαμο- Υποφυσιακο-Γοναδικός Άξονας

### Ξενόγλωσσοι όροι

17OHPg	17-hydroxyprogesterone
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D
ANOVA	analysis of variance
BPA	bisphenol A
BMI	body mass index
BMI-SDS	body mass index standard deviation score
Ca	calcium
cm	centimeters
CI	confidence interval
DDT	dichlorodiphenyltrichloroethane
DHEA	dehydroepiandrosterone
DHEA-S	dehydroepiandrosterone sulfate
E2	estradiol
FSH	follicle stimulation hormone
fT4	free thyroxine
HbA1c	glycated hemoglobin
GnRH	gonadotropin-releasing hormone
g	grams
GH	growth hormone
HDL	high-density lipoprotein
HPG	hypothalamic-pituitary-gonadal axis
IGF-1	insulin-like growth factor 1
IQR	interquartile range
kg	kilograms
Lpa	lipoprotein a
LH	luteinizing hormone
LDL	low-density lipoprotein
M	mean
m	meters
Mdn	median
MKRN3	Makorin Ring Finger protein 3
NKB	νευροκινίνη β
OR	odds ratio
PTH	parathyroid hormone
P	phosphate
PCOS	polycystic ovary syndrome
PRL	prolactin
SHBG	sex hormone-binding globulin
SD	standard deviation
SPSS	statistical package for social sciences

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---

NHANES III	third National Health and Nutrition Examination Study
TSH	thyroid-stimulating hormone
T3	triiodothyronine
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
WES	whole exome sequencing

## **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ**

Πίνακας 1: Ταξινόμηση των σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια (κατάταξη Tanner) .....	25
Πίνακας 2: Συνοπτικός πίνακας των γεγονότων που συμβαίνουν κατά την αύξηση και την ενήβωση με συσχετισμούς τους.....	30
Πίνακας 3: Συνοπτικός πίνακας επιπτώσεων πρώιμης και καθυστερημένης εμμηναρχής	55
Πίνακας 4: Περιγραφικά μέτρα σωματομετρικών και ηλικιών - σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης.....	63
Πίνακας 5: Συσχετίσεις-συνδιακυμάνσεις.....	68
Πίνακας 6: Γραμμική παλινδρόμηση ηλικίας έναρξης ήβης με BMI στην αρχή της ήβης..	72
Πίνακας 7: Γραμμική παλινδρόμηση BMI στην αρχή της ήβης με ηλικία εμμηναρχής και μεσοδιάστημα από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή.....	72
Πίνακας 8: Γραμμική παλινδρόμηση ηλικίας εμμηναρχής με BMI στην αρχή της ήβης..	72
Πίνακας 9: Μοντέλο απλής λογιστικής παλινδρόμησης για την πρώιμη εμμηναρχή και την πρώιμη θηλαρχή.....	73
Πίνακας 10: Λογιστική παλινδρόμηση HDL – LDL- TGL- Ολικής χοληστερόλης θηλαρχής με πρώιμη εμμηναρχή.....	74
Πίνακας 11: Λογιστική παλινδρόμηση HDL – LDL- TGL- Ολικής χοληστερόλης εμμηναρχής με πρώιμη εμμηναρχή.....	74
Πίνακας 12: Λογιστική παλινδρόμηση βάρους γέννησης- BMI στην αρχή της ήβης με πρώιμη θηλαρχή .....	75
Πίνακας 13: Συνοπτική συγκριτική παρουσίαση επιπέδων βιοχημικών και ορμονολογικών παραμέτρων στις ηλικίες θηλαρχής, εφηβαρχής και εμμηναρχής.....	77

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---

## **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΩΝ**

Εικόνα 1: Στάδια σεξουαλικής ανάπτυξης κατά Tanner στα κορίτσια.....	25
Εικόνα 2: Φυσιολογικές σωματικές μεταβολές κατά τη διαδικασία της σεξουαλικής ανάπτυξης σε άρρενα και θήλεα.....	33
Εικόνα 3: Πιθανές πηγές αυξημένης οιστραδιόλης (E2) υπεύθυνης για την ενωρίτερα ανάπτυξη μαστών σε υπέρβαρα/παχύσαρκα κορίτσια.....	39
Εικόνα 4: Παραλλαγές διαδικασίας ενήβωσης.....	41
Εικόνα 5: Διαμεσολαβητές στο σύστημα λειτουργίας του ΥΥΓ άξονα.....	43
Εικόνα 6: Μηχανισμός δράσης γενετικών παραγόντων που εμπλέκονται στο μηχανισμό ελέγχου της ήβης.....	45
Εικόνα 7: Ορμονικές δράσεις στον έλεγχο της έκκρισης GNRH.....	47
Σχήμα 1: Επιπολασμός πρώιμης εμμηναρχής.....	67
Σχήμα 2: Επιπολασμός πρώιμης θηλαρχής.....	67
Εικόνα 8: Στικτόγραμμα διάρκειας κύησης - Βάρους γέννησης.....	71

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΗΒΩΣΗ

### 1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τη life-history theory η επιβίωση και η αναπαραγωγή είναι τα δύο βασικά καταληκτικά σημεία στη μελέτη ζωής κάθε ζωντανού οργανισμού, έτσι και στον άνθρωπο. Η life-history theory εξηγεί τον τρόπο με τον οποίο οι οργανισμοί κατανέμουν τις περιορισμένες κληρονομούμενες πηγές τους έτσι ώστε να μεγιστοποιήσουν την αναπαραγωγική τους ικανότητα. Σύμφωνα με αυτή την εξελικτική βιολογική θεωρία, οι αναπτυσσόμενοι οργανισμοί αντιμετωπίζουν ένα θεμελιώδες «δίλημμα» μεταξύ σωματικού έργου (ανάπτυξη και διατήρηση) και αναπαραγωγικού έργου (σεξουαλική ωρίμανση και ζευγάρωμα). Κεντρικό σημείο στη θεωρία αυτή κατέχει η προϋπόθεση ότι η συγκεκριμένη στρατηγική η οποία θα ακολουθήσει κάθε οργανισμός εξαρτάται εν μέρει από το περιβάλλον στο οποίο ανετράφη<sup>1</sup>.

Στον άνθρωπο, αξιόλογο ρόλο στη διαδικασία της αναπαραγωγής κατέχει η εφηβεία, κύριος στόχος της οποίας είναι, αφενός, η απόκτηση ταυτότητας και, αφετέρου, η σεξουαλική ανάπτυξη και κατάκτηση αναπαραγωγικής ικανότητας. Η εφηβεία αποτελεί μια μακρά όσο και σημαντική περίοδο στη ζωή κάθε ανθρώπου που σηματοδοτεί και σηματοδοτείται από αλλαγές σε πολλαπλά επίπεδα, σωματικά, συναισθηματικά - ψυχολογικά και πνευματικά<sup>2</sup>. Χαρακτηριστικά της περιόδου αυτής είναι η επιτάχυνση της κατά μήκος αύξησης, η εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, η χαρακτηριστική διαμόρφωση του σώματος και οι σημαντικές ψυχολογικές και άλλες μεταβολές στη διαμόρφωση της προσωπικότητας. Αρχίζοντας από την όψιμη παιδική ηλικία και μέσω ενός καταρράκτη ενδοκρινικών αλλαγών οδηγεί στη σεξουαλική ωρίμανση και την αναπαραγωγική ικανότητα<sup>3</sup>.

## 1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΗΒΩΣΗ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Ο όρος εφηβεία αναφέρεται σε ένα σύνολο ψυχο-νευρο-ενδοκρινικών αλλαγών που συμβαίνουν μεταξύ του πέρατος της παιδικής ηλικίας και της επίτευξης του τελικού ύψους με την ολοκληρωμένη σεξουαλική ωρίμανση, η οποία καταλήγει στο φυλετικό διμορφισμό και την παραγωγή γαμετών. Αυτή η διαδικασία είναι ειδική για το κάθε είδος που διαιωνίζεται με σεξουαλική αναπαραγωγή. Η φυσιολογική διάρκεια της ενήβωσης είναι γύρω στα 5-6 χρόνια.<sup>4</sup> Η έναρξη της ήβης συμβαίνει σημαντικά αργότερα στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια. Στα θήλεα, τα πρώτα σημάδια καθίστανται εμφανή μεταξύ 8,5 και 12,5 έτη ( κατά μέσο όρο στα 10,5 , ενώ στα άρρενα μεταξύ 9,5 και 13,5 έτη ( κατά μέσο όρο 11,5 ). Ποικίλοι και πολλαπλοί παράγοντες δύνανται να επιδράσουν στον καθορισμό της έναρξης της ήβης, η αλληλεπίδραση των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμη ή καθυστερημένη.<sup>5,6</sup>

Όλες οι κλινικές μεταβολές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής ανάπτυξης είναι άμεσος απότοκος της ενεργοποίησης του Υποθαλαμο-Υποφυσιακού-Γοναδικού (ΥΥΓ) άξονα, η οποία περιλαμβάνει μία αύξηση στην παλμικότητα έκκρισης της gonadotropin-releasing hormone (GnRH) και συνεπακόλουθα στην follicle stimulation hormone (FSH), την luteinizing hormone (LH) και τα στεροειδή των γονάδων (φυλετικά).

Χαρακτηριστικότερη στιγμή της εφηβείας για ένα κορίτσι αποτελεί η ηλικία εμμηναρχής. Ωστόσο, η διαδικασία της σεξουαλικής ανάπτυξης διέρχεται από στάδια πολύ πριν την ηλικία εμμηναρχής και ένα από τα πρωιμότερα κλινικά σημεία που χαρακτηρίζει την έναρξη της ενήβωσης αποτελεί η ηλικία θηλαρχής - στάδιο B2, κατά Tanner.<sup>5</sup> Οι πιο αξιοπρόσεκτες σωματικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της ενήβωσης είναι η κατά μήκος αύξηση και η ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Αντίστοιχης βαρύτητας είναι και οι μεταβολές στη σύνθεση του σώματος και η επίτευξη γονιμότητας-αναπαραγωγικής ικανότητας.

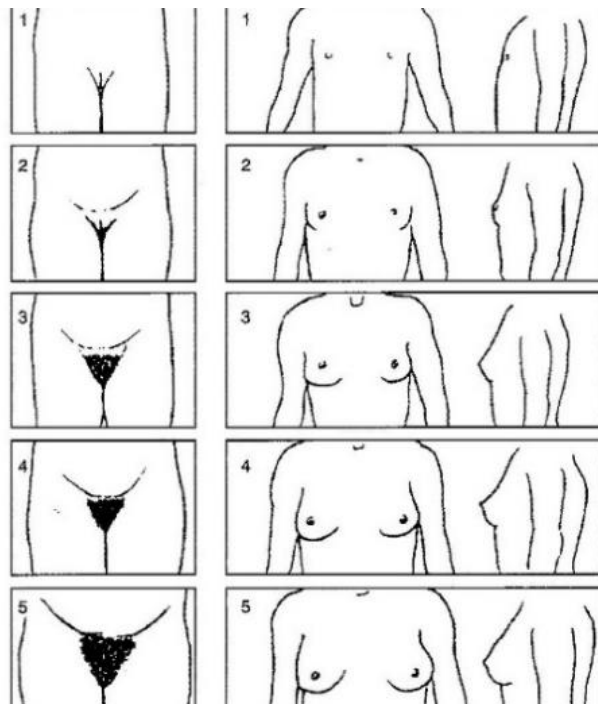
Το πρώτο σημείο έναρξης της ήβης είναι τυπικά η **θηλαρχή** (ανάπτυξη μαζικού αδένα) στα κορίτσια και η αύξηση του όγκου των όρχεων στα αγόρια. Οι μελέτες - ορόσημο στην εφηβική ενδοκρινολογία των Marshall και Tanner πάνω από 50 χρόνια πριν<sup>5,6</sup> οι οποίες κατέληξαν στην κατάταξη της σεξουαλικής ανάπτυξης σε 5 στάδια σε άρρενα και θήλεα άτομα με βάση τις σωματικές αλλαγές σε μαστούς, τρίχωση εφηβαίου και ανάπτυξη γεννητικών οργάνων, έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του σταδίου ενήβωσης.



**Πίνακας 1: Ταξινόμηση των σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια (κατάταξη Tanner)**

Στάδιο Τρίχωσης Εφηβαίου	Μαστοί
1. Προεφηβική	Προεφηβικοί
2. Αραιή, ανοιχτόχρωμη, ευθείες τρίχες – στο έσω όριο των εξωτερικών χειλέων	Ο μαστός και η θηλή ανυψώνονται σαν λοφίσκος, η διάμετρος της άλω αυξάνει
3. Πιο σκούρες και πυκνές τρίχες, μερικές βοστρυχωτές	Ο μαστός και η άλω διογκώνονται, χωρίς σαφή διαχωρισμό
4. Τραχιές, βοστρυχωτές, σκούρες τρίχες – τύπου ενηλίκου αλλά λιγότερες	Η άλω και η θηλή σχηματίζουν δεύτερο λοφίσκο
5. Ενήλικο γυναικείο τρίγωνο, επεκτείνεται στην έσω πλευρά των μηρών	Ώριμοι, η θηλή προεξέχει, η άλω αποτελεί τμήμα του γενικότερου περιγράμματος του μαστού

**Εικόνα 1: Στάδια σεξουαλικής ανάπτυξης κατά Tanner στα κορίτσια**



Ο ιδανικός τρόπος αξιολόγησης της έναρξης της ήβης στα κορίτσια αποτελεί η ψηλάφηση των μαστών. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η αυτοπεριγραφή, η οπτική αξιολόγηση της ανάπτυξης μαστών ή η ηλικία εμμηναρχής χρησιμοποιούνται ως δείκτες ενήβωσης σε μελέτες πληθυσμού, αν και αυτές οι τεχνικές είναι λιγότερο ακριβείς για την εκτίμηση της έναρξης της ενήβωσης.

Η ικανότητα αξιολόγησης των σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης είναι καθοριστικής σημασίας για την κατανόηση της φυσιολογικής πορείας της ενήβωσης. Το σύστημα ταξινόμησης κατά Tanner αποτελεί ένα διαδομένο τρόπο εκτίμησης της εφηβικής ανάπτυξης και περιγράφει σχηματικά για τα άρρενα τον τρόπο εξέλιξης των γεννητικών οργάνων και της τρίχωσης εφηβαίου όσο οι όρχις αυξάνονται σε μέγεθος και για τα θήλεα τον τρόπο ανάπτυξης μαστών και τρίχωσης εφηβαίου όσο οι ωοθήκες αυξάνουν σε μέγεθος.

### **Θήλεα**

Το ορόσημο της έναρξης της ήβης είναι -όπως έχει προαναφερθεί- η ανάπτυξη του μαζικού αδένου. Αυτό συνιστά, όπως και για τους άνδρες, έναν δείκτη παραγωγής των γοναδοτροπινών, οι οποίες επιδρούν πάνω στις γονάδες. Στα θήλεα παρατηρείται ενωρίτερη έναρξη ήβης αμέσως μετά την ανάπτυξη των μαστών, ως αποτέλεσμα των αυξανόμενων επιπέδων οιστρογόνων. Η επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης ύψους στα κορίτσια ξεκινά σύντομα μετά ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης οιστρογόνων. Η επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης ύψους στα κορίτσια συμβαίνει συνήθως γύρω στο στάδιο B4 των μαστών με την εμμηναρχή τυπικά να εμφανίζεται όταν αρχίζει να πέφτει ο ρυθμός αύξησης ύψους και επίκειται η σύγκλιση των επιφύσεων των μακρών οστών.

Παρ’ όλο που υπάρχει μία φυσιολογική παραλλαγή, η εξέλιξη της ενήβωσης συνήθως διαρκεί 3 - 4 έτη και συνίσταται από μία σειρά γεγονότων που καταλήγουν τυπικά σε μία προβλέψιμη αλληλουχία. Η εμμηναρχή θεωρείται το καταληκτικό σημείο της σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια. Σε αυτά με πρώιμη ήβη μπορεί να παρατηρηθεί μία μείωση στο μεσοδιάστημα μεταξύ θηλαρχής και εμμηναρχής.<sup>7</sup> Στα άρρενα, η διόγκωση των όρχεων ακολουθείται από μία αύξηση στην κατά μήκος αύξηση και σπερμαρχή.<sup>8</sup>

Η ανάπτυξη τρίχωσης στη μασχालαία χώρα και το εφήβαιο, μία διαδικασία που ονομάζεται **εφηβαρχή**, επίσης ενσωματώνεται στην κατάταξη σταδίων κατά Tanner, ωστόσο, ίσως, δε θα πρέπει να θεωρείται ως δείκτης έναρξης της ήβης, καθώς συντελείται με τη μεσολάβηση του άξονα των επινεφριδίων. Και στα δύο φύλα η εφηβαρχή εξαρτάται

από μία αύξηση στην παραγωγή επινεφριδιακών ανδρογόνων, ένα φυσιολογικό γεγονός το οποίο ορίζεται **αδρεναρχή**.<sup>9</sup> Η συγκέντρωση της ορμόνης dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) στον ορό αποτελεί τον καλύτερο δείκτη για την παρουσία αδρεναρχής. Αυτή η εξελικτική διαδικασία συνήθως ξεκινά σε ηλικία 6 ετών, κάποια χρόνια πριν την ενεργοποίηση του ΥΥΓ άξονα.<sup>10</sup> Παρ’ όλο που η ανάπτυξη τρίχωσης στο εφήβαιο και τη μασχαλιαία χώρα προαπαιτεί την ύπαρξη αδρεναρχικών συγκεντρώσεων ανδρογόνων, η κλινικά εμφανής εφηβαρχή δεν καθίσταται ορατή παρά μόνο αμέσως μετά την εμφάνιση φυσικών σημείων γοναδαρχής (δηλαδή, ανάπτυξη μαζικού αδένος στα θήλαα και αύξηση όγκου όρχεων στα άρρενα) .

Η ηλικία έναρξης της ήβης παρουσιάζει διακύμανση μεταξύ των ατόμων, μεταξύ διαφορετικών εθνικών πληθυσμών και μεταξύ των φύλων. Τα κορίτσια, κατά μέσο όρο, βιώνουν την έναρξη της ήβης σε νεαρότερες ηλικίες απ’ ότι τα αγόρια και παρουσιάζουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν ιδιοπαθή κεντρική πρόωμη ήβη, ενώ τα αγόρια είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της αύξησης και ενήβωσης. Η εφηβεία θεωρείται ως φυσιολογική όταν αρχίζει μεταξύ 8 και 12 ετών στα κορίτσια και μεταξύ 9 και 14 ετών στα αγόρια.<sup>11</sup> Αυτά τα όρια επιλέγονται με βάση τις 2.5-3 τυπικές αποκλίσεις κάτω από και πάνω από το μέσο όρο της ηλικίας έναρξης της ήβης, όπως καθορίζονται από μελέτες πληθυσμού. Εντούτοις, οι μελέτες πληθυσμού παρουσιάζουν περιορισμούς και ως εκ τούτου περιορισμούς παρουσιάζουν και τα ηλικιακά όρια που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της φυσιολογικής έναρξης της ήβης. Κατά κανόνα, η έναρξη της ήβης σε ηλικίες μικρότερες αυτών των ορίων θεωρούνται περιπτώσεις πρόωμης ήβης, ενώ η έναρξη πέραν αυτών καθυστερημένη ήβη.

Η ήβη ξεκινά μέσω μίας συνεχώς αυξανόμενης παλμικής έκκρισης GnRH από τον υποθάλαμο, μετά το πέρας μίας της σιωπηλής περιόδου. Οι ακριβείς μηχανισμοί που δίνουν την πυροδότηση της έναρξης της ήβης παραμένουν ασαφείς και πολύπλοκοι. Η τρέχουσα γνώση θέτει στο κέντρο αυτής της διαδικασίας την αύξηση των ενεργοποιητών της έκκρισης GnRH παράλληλα με την καταστολή των αναστολέων GnRH.

### 1.3 ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ

Ο Υποθαλαμο-Υποφυσιακο-Γοναδικός (ΥΥΓ) άξονας έχει 3 περιόδους ενεργοποίησης :

1. Κατά την ενδομήτριο ζωή, με μία κορύφωση - αιχμή μεταξύ του μέσου της κύησης και μία συνεπακόλουθη πτώση προς το τέλος της κύησης.
2. Μετά τη γέννηση, μεταξύ 1<sup>ης</sup> εβδομάδας ζωής και 6 - 9 μηνών, περίοδος που κλασικά ονομάζεται mini-puberty
3. Κατά την παιδική ηλικία, με την έναρξη της ήβης <sup>12</sup>

Η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) παράγεται στην προοπτική περιοχή του υποθαλάμου και απελευθερώνεται με έναν παλμικό τρόπο με σκοπό τη διέγερση έκκρισης της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH) και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) από την υπόφυση, οι οποίες με τη σειρά τους δρουν επάνω στις γονάδες για την προαγωγή της γαμετογένεσης και της στεροειδογένεσης. Οι υποφυσιακές ορμόνες FSH - LH, γνωστές ως γοναδοτροπίνες, ξεκινούν να είναι ανιχνεύσιμες στην πρόσθια υπόφυση και τη συστηματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της 9<sup>ης</sup> εβδομάδας της ενδομήτριας ζωής.<sup>13</sup>

Στον άνθρωπο, ο υποθαλαμο-υποφυσιακο-γοναδικός άξονας είναι ενεργοποιημένος κατά τη μέση περίοδο της κύησης, ενώ αποσιωπείται στο τέλος της κύησης. Αυτή η καταστολή αίρεται στη γέννηση, οδηγώντας στην επανενεργοποίηση του άξονα και την αύξηση συγκέντρωσης των γοναδοτροπινών, FSH και LH. <sup>13</sup> Το αυξημένο εύρος και συχνότητα της απελευθέρωσης GnRH από τον υποθάλαμο στο υποφυσιακό πυλαίο σύστημα «μαστιγώνει» την αδενουπόφυση και έτσι προάγεται η έναρξη της παλμικής έκκρισης LH. <sup>14,15</sup>

Μεταβολές στις συγκεντρώσεις LH και FSH κατά τη διάρκεια της κύησης είναι ουσιώδους σημασίας για την ενεργοποίηση των περιφερικών ορμονών που εμπλέκονται στην ωρίμανση των ωοθηκών και των όρχεων, των γονάδων. Προς το τέλος της κύησης, παρατηρείται μία αξιόλογη αύξηση στην πλακουντιακή έκκριση οιστρογόνων η οποία επιδρά καθοριστικά στην καταστολή του εμβρυϊκού ΥΥΓ άξονα και συνεπώς παρατηρείται μία πτώση στις γοναδοτροπίνες.

Η προγεννητική και μεταγεννητική ενεργοποίηση του ΥΥΓ άξονα σχετίζεται με την ανάπτυξη του πέους και των όρχεων καθώς επίσης και με την κάθοδο των όρχεων,

γι’ αυτό και θεωρείται τόσο σημαντική για την ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων των άρρενων.

Όσον αφορά στα κορίτσια, οι αυξημένες συγκεντρώσεις των γοναδοτροπινών οδηγούν στην ωρίμανση των ωοθυλακίων και την αύξηση των συγκεντρώσεων οιστραδιόλης. Τα επίπεδα των γοναδοτροπινών αρχίζουν να ανεβαίνουν 7-10 ημέρες μετά τη γέννηση δίνοντας γένεση στο φαινόμενο mini-puberty. Στα θήλεα, τα επίπεδα γοναδοτροπινών παρουσιάζουν αιχμή μεταξύ 1<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> μήνα εξωμήτριας ζωής, παρόμοια με τα άρρενα, ωστόσο διατηρούνται σε μετρήσιμα επίπεδα μέχρι και τα 3-4 έτη.<sup>16</sup> Υπάρχει ένας χαρακτηριστικός **φυλετικός διμορφισμός** όσον αφορά στις συγκεντρώσεις LH, οι οποίες είναι υψηλότερες στα άρρενα και της FSH που είναι υψηλότερες στα θήλεα.<sup>17</sup> Παρ’ όλο που τα επίπεδα οιστραδιόλης είναι παρόμοια σε άρρενα και θήλεα, οι συγκεντρώσεις τεστοστερόνης είναι υψηλότερες στα άρρενα.<sup>17</sup>

Τα επίπεδα της οιστραδιόλης παρουσιάζουν μεγαλύτερες διακυμάνσεις από την τεστοστερόνη και ξεκινούν να πέφτουν γύρω στην ηλικία των 6 μηνών ζωής. Όλες οι προαναφερθέντες ορμονικές διακυμάνσεις και στα δύο φύλα καθίστανται απαραίτητες για την μεταγεννητική ωρίμανση των γονάδων. Οι συγκεντρώσεις των ορμονών σταδιακά μειώνονται μέχρι την ηλικία των 6 μηνών εξωμήτριας ζωής, με εξαίρεση τα επίπεδα FSH στα κορίτσια τα οποία παραμένουν αυξημένα μέχρι την ηλικία των 3-4 ετών. Στα αγόρια, τα επίπεδα της τεστοστερόνης αυξάνονται και φτάνουν σε μία αιχμή σε ηλικία 1-3 μηνών αλλά στη συνέχεια αρχίζουν να πέφτουν σύντομα με την πτώση συγκέντρωσης της LH.<sup>13</sup> Μετά τη mini-puberty ο ΥΥΓ άξονας παραμένει σε σιγή κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και στα δύο φύλα με έναν αδιευκρίνιστο προς στιγμή μηχανισμό και επανενεργοποιείται με την έναρξη της ήβης. Συμπερασματικά, σε ηλικία περίπου 6 μηνών στα αγόρια και 3 - 4 ετών στα κορίτσια, υπάρχει μία ενεργός αναστολή της έκκρισης GnRH, η οποία εμμένει κατά την παιδική ηλικία.

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

**Πίνακας 2: Συνοπτικός πίνακας των γεγονότων που συμβαίνουν κατά την αύξηση και την ενήβωση με συσχετισμούς τους**

ΓΕΓΟΝΟΣ	ΤΙ ΣΥΜΒΑΙΝΕΙ	ΠΟΤΕ ΣΥΜΒΑΙΝΕΙ	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ
Mini-puberty	Οι γοναδοτροπίνες και τα στεροειδή του φύλου αυξάνουν μετά το ναδίρ της γέννησης. Διευκόλυνση καθόδου των όρχεων στα Α. Αύξηση πληθυσμών γοναδοκυττάρων	2 - 3 μήνες ηλικίας	Τα επίπεδα τεστοστερόνης στα Α φτάνουν μεσοεφηβικά επίπεδα. Τα επίπεδα οιστραδιόλης είναι παρόμοια σε Α και Θ.
Αδρεναρχή	Η αφύπνιση του επινεφριδιακού αδένά επάγει ανάπτυξη οσμής σώματος, λιπαρότητα δέρματος και τριχωτού, εμφάνιση τρίχωσης στο εφήβαιο	Συνήθως, ξεκινά στα 6-8 έτη με ανεξάρτητο μηχανισμό της αληθούς κεντρικής ενήβωσης – μπορεί να προηγείται της γοναδαρχής μέχρι και 2 έτη	Παραγωγή ανδρογόνων από το επινεφρίδιο (DHEA, DHEAS και ανδροστενεδιόνη)
Θηλαρχή (Θ)	Έναρξη ανάπτυξης μαζικού αδένά (κατά Tanner στάδιο 2) , συνήθως το πρώτο σημείο αρχής της ήβης στα Θ	Συνήθως, μετά τα 8 έτη ( 8 - 13 )	Αυξανόμενα επίπεδα οιστραδιόλης
Γοναδαρχή	Αύξηση όγκου ωοθηκών και όρχεων και αυξανόμενη ορμονική παραγωγή γοναδικών στεροειδών	Αύξηση του όγκου των όρχεων στα Α σηματοδοτεί την αρχή της ήβης. Αύξηση του όγκου των ωοθηκών στα Θ δε δύναται να εκτιμηθεί αλλά συνήθως συμπίπτει με τη θηλαρχή	Ενεργοποίηση γονάδων από τις γοναδοτροπίνες (LH,FSH) με σκοπό την αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης και οιστραδιόλης σε Α και Θ, αντίστοιχα
Εφηβαρχή	Ανάπτυξη τρίχωσης στο εφήβαιο	Η πρώτη εμφάνιση τρίχωσης στο εφήβαιο συμβαίνει στην αδρεναρχή ,η οποία μπορεί να είναι μεταβατική-παροδική, και μετά στο στάδιο 3 κατά Tanner. Στα Θ εμφάνιση περίπου 6 μήνες μετά τη θηλαρχή.	Αυξανόμενα επίπεδα ανδρογόνων (κατά την αδρεναρχή) και στεροειδών του φύλου κατά την αληθή ήβη
Αυξητική αιχμή	Η κορυφή της αυξητικής αιχμής παρατηρείται στα παιδιά με το πέρας της παιδικής ηλικίας, λίγο πριν την απόκτηση του τελικού ύψους ενήλικου	Συνήθως, αρχίζει στο στάδιο 2 κατά Tanner στα Θ και σε στάδιο 3-4 στα Α.	Πολλαπλές ορμόνες. Τα οιστρογόνα προκαλούν έκκριση GH και επιδρούν άμεσα στην αυξητική πλάκα. Συμβαίνει λίγο πιο μετά στα Α διότι η τεστοστερόνη απαιτείται σε υψηλότερη συγκέντρωση για να μετατραπεί σε οιστραδιόλη μέσω της αρωματάσης.
Σπερμαρχή (Α)	Ανάπτυξη σπέρματος στους όρχεις και πρώτη εκσπερμάτιση	Συνήθως, συμπίπτει με την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου στο μέσον της εφηβείας	Αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης από τα κύτταρα του Leydig και τη νυχτερινή αιχμή της LH
Εμμηναρχή (Θ)	Έναρξη εμμήνου ρύσεως. Συχνά, θεωρείται ως η κλιμάκωση της σεξουαλικής ανάπτυξης στα Θ.	Συνήθως, συμβαίνει 2 έτη μετά τη θηλαρχή, αμέσως μετά την αυξητική αιχμή.	Τα οιστρογόνα που έχουν διεγείρει την ανάπτυξη της μήτρας και την αγγείωση του ενδομητρίου, οδηγούν σε απόρριψη της εσωτερικής στιβάδας. Οι περισσότεροι κύκλοι είναι ανωοθυλακιορρηκτικοί.

*Προσαρμογή και μετάφραση από Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism 2019;33:101265. <sup>16</sup>, όπου Α = Άρρενα και Θ = Θήλεα*

Η εφηβική ωρίμανση, όπως έχει προειπωθεί, καθοδηγείται από δύο διαδικασίες: την **αδρεναρχή**, την επανενεργοποίηση παραγωγής επινεφριδιακών ανδρογόνων και τη **γοναδαρχή**, την ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση - γονάδες. Η αληθής κεντρική πρόωμη ήβη προκαλείται από την ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες.<sup>18</sup> Στα θήλεα, η αρχική οιστρογονική διέγερση που έχει ως κατάληξη τη θηλαρχή, ορίζεται κλινικά ως Tanner στάδιο II (B2). Κατά κανόνα, η εμμηναρχή συμβαίνει σε μέσο όρο  $\pm$  τυπική απόκλιση (SD)  $2.3 \pm 1.0$  έτη μετά τη θηλαρχή.<sup>5</sup> Η εμφάνιση τρίχωσης στο εφήβαιο θεωρείται μία εκδήλωση αδρεναρχής στα άρρενα και τα θήλεα άτομα, ενώ η ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων και στα δύο φύλα και των μαστών στα κορίτσια θεωρείται ως εκδήλωση γοναδαρχής. Κατά την έναρξη της διαδικασίας αυτής της ενήβωσης, σε ένα σημαντικό ποσοστό παρατηρείται ανισότητα χρονικά μεταξύ ανάπτυξης γεννητικών οργάνων στήθους και τρίχωσης εφηβαίου.<sup>11</sup>

#### 1.4 ΡΟΛΟΣ GROWTH HORMONE (GH) ΚΑΙ INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 (IGF-1) ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΙΚΗ ΩΡΙΜΑΝΣΗ

Ένα από τα ορόσημα της εφηβείας είναι η **αυξητική αιχμή της κατά μήκος αύξησης**. Σε σχέση με την ανάπτυξη κατά την παιδική ηλικία, η ορμονική διαμεσολάβηση στην εφηβική περίοδο είναι περισσότερο σύνθετη. Παράλληλα με τα προαπαιτούμενα επίπεδα ορμονών, όπως οι θυρεοειδικές ορμόνες, η κορτιζόλη και η ινσουλίνη, τα οποία θα πρέπει να κυμαίνονται εντός φυσιολογικών ορίων, υπάρχουν σημαντικές, επίσης, αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φυλετικών ορμονών και του άξονα GH - IGF1.<sup>19</sup>

Στην αρχή της εφηβείας, τα επίπεδα GH και IGF-1 αυξάνονται ως απάντηση στην αύξηση των επιπέδων οιστρογόνων και καθώς η ενήβωση ολοκληρώνεται, παρατηρείται μία αντίστροφη πορεία. Η κλινική σημασία αυτού καθίσταται εμφανής σε ασθενείς που έχουν ελαττωματική παραγωγή ορμονών του φύλου (όπως στον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό) ή στην αυξητική ορμόνη. Και στις δύο αυτές περιπτώσεις, η αυξητική αιχμή θα είναι μικρότερου εύρους.<sup>16</sup>

Η GH και ο IGF-1 αποτελούν θεμελιώδεις ρυθμιστές της κατά μήκος αύξησης των οστών και κατέχουν αλληλεξαρτώμενους ρόλους και συνεργιστικούς στη ρύθμιση της ανάπτυξης και της σκελετικής λειτουργίας. Η ταχεία κατά μήκος αύξηση που παρατηρείται κατά την περίοδο της εφηβικής ανάπτυξης είναι απότοκος της **παρατηρούμενης**

αύξησης 1,5 μέχρι και 3 φορές στην παλμική έκκριση της GH αλλά και στην υπερτριπλάσια αύξηση στην έκκριση της IGF-1 .<sup>16</sup>

Η GH εκκρίνεται από τον πρόσθιο αδένα της υπόφυσης υπό τον έλεγχο και ρύθμιση υποθαλαμικών πεπτιδίων. Η εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης (GHRH) και η γκρελίνη διεγείρουν την απελευθέρωση της GH, ενώ η σωματοστατίνη αναστέλλει την απελευθέρωσή της. Ο πιο επικρατών μηχανισμός επίδρασης είναι αυτός του διπλού ρυθμιστή. Αφενός, η GH επάγει την έκφραση και απελευθέρωση του IGF-1 από το ήπαρ και αφετέρου προάγει την τοπική απελευθέρωση του IGF-1 στο επίπεδο της αυξητικής πλάκας. Η παρουσία της GH τοπικά «στρατολογεί» -τινί τρόπο- τα χονδροκύτταρα που είναι σε ηρεμία, οδηγώντας τα σε μία φάση πολλαπλασιασμού, ενώ ταυτόχρονα διεγείρει την τοπική παραγωγή του IGF-1. Εφόσον έχουν ενεργοποιηθεί, τα χονδροκύτταρα καθίστανται πιο δεκτικά στα μηνύματα δράσης του IGF-1. <sup>16,20</sup>

Ο IGF-1 εκφράζεται σε όλες τις περιοχές ωρίμανσης των αυξητικών πλακών και δρα κυρίως στην υπερτροφική ζώνη, ευοδώνοντας την κλωνική ανάπτυξη χονδροκυττάρων. Δευτερευόντως, φαίνεται πως η GH έχει μάλιστα μία άμεση επίδραση πάνω στα χονδροκύτταρα, η οποία διαμεσολαβείται από τον υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης . Από την άλλη πλευρά, ο IGF-1 αποτελεί αναβολικό παράγοντα για τον οστίτη ιστό και λειτουργεί και ανεξάρτητα από την GH, ως αποτέλεσμα των αυξημένων εφηβικών επιπέδων τεστοστερόνης.<sup>16</sup>

## **1.5 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ**

Οι γοναδοτροπίνες LH και FSH απελευθερώνονται απο τον αδένα της υπόφυσης με έναν παλμικό τρόπο ως απάντηση στη διέγερση από την GnRH. Ποικίλες έρευνες έχουν αποδείξει πως οι γοναδοτροπίνες και τα στεροειδή του φύλου απελευθερώνονται με έναν ημερήσιο τρόπο διακύμανσης προ και μετά την έναρξη της ήβης και αυτό που μεταβάλλεται είναι το εύρος – μέγεθος των παλμικών εκκρίσεων γοναδοτροπινών, με την παρατηρούμενη αύξηση στην εφηβεία. Αρχικά, η αύξηση της LH και FSH έκκρισης προάγει κυρίως την παραγωγή οιστρογόνων στα θήλεα και ανδρογόνων στα άρρενα. Η αιχμή της LH συμβαίνει κατά κύριο λόγο στη νύχτα, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή ορμονών του φύλου νωρίς στη διάρκεια της ημέρας. Όσο προχωρά η διαδικασία της



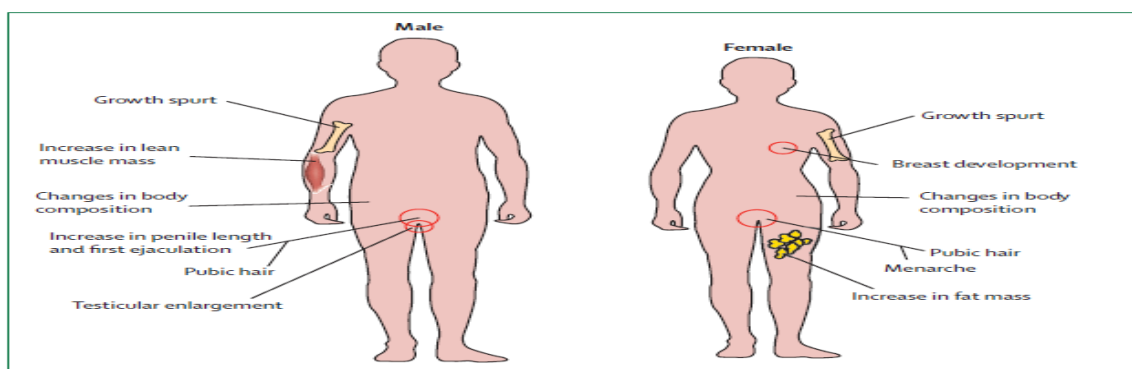
## “Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

σεξουαλικής ανάπτυξης, η παλμικότητα της LH αυξάνει και κατά τη διάρκεια της μέρας, οδηγώντας σε μία πιο σταθερή απελευθέρωση ορμονών του φύλου.

Πολλές από τις **ευοδωτικές δράσεις των στεροειδών** ορμονών του φύλου μεσολαβούνται από τα οιστρογόνα που παράγονται στη γονάδα (ωοθήκη και όρχις) ή που παράγονται από την περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων στο λιπώδη ιστό, μέσω του ενζύμου της αρωματάσης. Τα οιστρογόνα είναι πρωτίστως υπεύθυνα για την αύξηση της έκκρισης της GH από την υπόφυση στην εφηβεία, η οποία συμβαίνει σε πρωιμότερο στάδιο στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια. Ωστόσο, και στις δύο χρονικές στιγμές η επιτάχυνση της αύξησης σχετίζεται με μία αύξηση στα επίπεδα των συγκεντρώσεων οιστρογόνων στη συστηματική κυκλοφορία. Υποδοχείς οιστρογόνων εκφράζονται σε όλες τις ζώνες των αυξητικών πλακών και φαίνεται πως έχει μία διφασική επίδραση στην ανάπτυξη του οστίτη ιστού και στα δύο φύλα. Καθώς τα ανδρογόνα, κυρίως, διεγείρουν την εξέλιξη της σκελετικής ανάπτυξης μέσω της αρωματοποίησής τους σε οιστρογόνα και της συνεπακόλουθης υποφυσιακής έκκρισης GH, τα χαμηλότερα επίπεδα οιστρογόνων στα άρρενα για μεγαλύτερο διάστημα κατά την εφηβεία θα μπορούσαν, εν μέρει, να εξηγήσουν το υψηλότερο τελικό ανάστημα και οστική μάζα.

### Εικόνα 2: Φυσιολογικές σωματικές μεταβολές κατά τη διαδικασία της σεξουαλικής ανάπτυξης σε άρρενα και θήλεα



**Figure 1: Physical changes and secondary sexual characteristics that appear during pubertal development**  
Changes in body composition are used to detect pubertal development. The figure shows the physical changes that occur as a result of the activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

Πηγή: Abreu, A. P. and U. B. Kaiser. "Pubertal Development and Regulation." *Lancet Diabetes Endocrinol* 4, no. 3 (Mar 2016): 254-64. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00418-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00418-0).<sup>21</sup>

Πρόσφατη αναδρομική μελέτη που ανέλυσε δεδομένα από την Avon Longitudinal Study ανέδειξε πως τα παιδιά σε ηλικία 7 ετών έχουν υψηλότερη τιμή fT3 απ’ ότι τα παιδιά σε ηλικία 15 ετών.<sup>22</sup> Μάλιστα φάνηκε πως μεγαλύτερες τιμές fT3 σε ηλικία 7 ετών σε αγόρια και κορίτσια συσχετίζονται με πιο προωθημένο στάδιο σεξουαλικής ανάπτυξης σε ηλικία 13 ετών. Η TSH συσχετίστηκε θετικά με την fT3 σε ηλικία 7 και 13 ετών, ακόμη και μετά τη διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες. Εν αντιθέσει, η TSH σχετίστηκε αρνητικά με την fT4 και στις δύο ηλικίες. Το συμπέρασμα ήταν πως υπάρχουν ουσιώδεις υποκείμενες αλλαγές στα επίπεδα της TSH και των θυρεοειδικών ορμονών κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας αλλά και στις μεταξύ τους σχέσεις, που μάλιστα ειδικά για την fT3 φαίνεται να συνδέονται με την ετοιμότητα για ενήβωση.

## 1.6 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένα από πολλαπλές έρευνες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια έχουν δείξει ότι υπάρχει μία τάση πρωιμότερης έναρξης της ήβης από το τέλος του 19ου αιώνα και μετά, η οποία αντικατοπτρίζεται στη μικρότερη ηλικία εμμηναρχής στις ανεπτυγμένες χώρες και προσφάτως και στις αναπτυσσόμενες.<sup>23</sup> Έρευνες έχουν καταδείξει μία πτώση στον ηλικιακό μέσο όρο όσον αφορά στην εμμηναρχή κοριτσιών μεταξύ του μέσου του 19<sup>ου</sup> και μέσου του 20<sup>ου</sup> αιώνα στις ΗΠΑ και μερικές χώρες της Ευρώπης.<sup>24</sup> Αυτή η μεταβολή αποδίδεται στην επίτευξη βελτιώσεων στην υγεία συνολικά, στη διατροφή και άλλες συνθήκες ζωής αυτής της περιόδου. Παρ’ όλο που ακόμη είναι αμφιλεγόμενο λόγω του περιορισμού συγκρισιμότητας αποτελεσμάτων μελετών από διαφορετικούς πληθυσμούς και τη χρήση διαφορετικών μεθόδων, έχει επίσης παρατηρηθεί η ύπαρξη μιας διαχρονικής τάσης ενωρίτερα έναρξης της ανάπτυξης μαστών και εμμηναρχής στα θήλεα από το 1940 μέχρι το 1994<sup>24</sup>.

Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση φαίνεται να επιβεβαιώνεται η τάση ενωρίτερα εμμηναρχής.<sup>25</sup> Για γυναίκες Καυκάσιας φυλής από ποικίλα εθνικά μοντέλα προκύπτει πως η τρέχουσα ηλικία εμμηναρχής κυμαίνεται από 11,96 μέχρι 12,93 έτη.<sup>25</sup> Γυναίκες από τη Νότια Ευρώπη παρουσιάζουν εμμηναρχή νωρίτερα σε σχέση με αυτές από το βορειότερο τμήμα της ηπείρου.<sup>25</sup> **Πολύ χαρακτηριστικά, σε δημοσίευση των προηγούμενων έτους με αναφορά σε αμερικανικό πληθυσμό για την 5ετία 2013-2017 σε σχέση με το 1995, καταγράφεται πτώση στη διάμεση ηλικία εμμηναρχής από τα 12,1 έτη σε 11,9 έτη.**<sup>26</sup>

Πιο συγκεκριμένα, το φαινόμενο της πρωιμότερης θηλαρχής τα τελευταία 40 χρόνια έχει περιγραφεί από πολλές μελέτες στις Η.Π.Α. Χαρακτηριστικά, η μελέτη NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Study), η οποία πραγματοποιήθηκε σε επίπεδο πληθυσμού μεταξύ 1988-1994, βρήκε ότι η διάμεσος θηλαρχή σε Καυκάσιες ήταν τα 10,4 έτη<sup>27</sup>, σαφώς νωρίτερα απ’ ό,τι προηγούμενες καταγραφές.<sup>24</sup> Παρομοίως, την ίδια περίοδο, από τη μελέτη PROS (Pediatric Research in Office Settings) καταγράφηκε διάμεσος ηλικία θηλαρχής σε καυκάσιες τα 10 έτη.<sup>28</sup> Ακόμα πιο πρόσφατες έρευνες, έχουν καταδείξει μία συνέχιση αυτού του φαινομένου, ότι όλο και μεγαλύτερο ποσοστό των κοριτσιών 7-8 ετών στις Η.Π.Α χαρακτηρίζονται από έναρξη ήβης και στάδιο B2<sup>29</sup>, όπως επίσης και στην Ευρώπη, συγκεκριμένα στη Δανία, όπου βρέθηκε μία πτώση της ηλικίας θηλαρχής κατά 1 έτος μέσα σε μία 15ετία.<sup>30</sup> Από πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση με μετα-ανάλυση διεθνών δεδομένων φαίνεται πως η ηλικία θηλαρχής παρουσιάζει πτώση 0,24 έτη - δηλαδή σχεδόν 3 μήνες- για κάθε δεκαετία από το 1977 μέχρι το 2013.<sup>31</sup>

Βάσει κάποιων άλλων μελετών, τις τελευταίες δεκαετίες, ο ρυθμός εξέλιξης της ενήβωσης έχει γίνει πιο αργός, καταλήγοντας έτσι σε μία μικρότερη ηλικία έναρξης της ήβης χωρίς αξιοσημείωτη αλλαγή στην ηλικία εμμηναρχής.<sup>32</sup>

Όλες αυτές οι μεταβολές χρήζουν παρατήρησης και διερεύνησης καθώς έχει φανεί πως η ηλικία έναρξης της ήβης σχετίζεται με μία πληθώρα καταστάσεων.<sup>33</sup> Συνοπτικά, η πρώιμη εμμηναρχή αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρκίνο μαστού, καρδιαγγειακή νόσο, κατάθλιψη και διαταραχές συμπεριφοράς, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και συνολική θνητότητα.<sup>34-36</sup> Αντίστοιχα, η πρώιμη ήβη στα αγόρια αποτελεί παράγοντα κινδύνου για όγκο στους όρχεις ενώ η καθυστέρηση της ήβης δύναται να αποτελεί λόγο χαμηλής αυτοεκτίμησης και ψυχοκοινωνικού stress.<sup>37</sup>

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΗΒΗΣ

### 2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η έναρξη της ήβης ποικίλει μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και υπάρχει ένα χρονικό παράθυρο 4 – 5 ετών το οποίο θεωρείται ως φυσιολογικό στη διάρκεια της εφηβικής ανάπτυξης. Αρκετές μεταβολές στα όρια του τι θεωρείται φυσιολογική έναρξη της ήβης έχουν συμβεί κατά το πέρασμα των τελευταίων δεκαετιών. Η έναρξη της ήβης πριν ή μετά από αυτά τα όρια θεωρείται ως παθολογική. Η πρόωμη ήβη θεωρείται γενικά αποδεκτός ως όρος όταν παρατηρείται έναρξη αυτής πριν τα 8 έτη στα κορίτσια και πριν τα 9 έτη στα αγόρια. Λόγω της εμφανούς προώθησης της ηλικίας έναρξης της ήβης σε μελέτες πληθυσμού, οι ερευνητές έχουν προτείνει ως ηλικία των 7 ετών για κορίτσια της λευκής φυλής και την ηλικία 6 ετών για κορίτσια αφροαμερικανικής καταγωγής και ίσως μελλοντικά αυτά θα πρέπει να θεωρούνται σαν κατώφλι για την ταξινόμηση της πρόωμης ήβης.<sup>38</sup> Εν τούτοις, άλλοι μελετητές έχουν συνάγει το συμπέρασμα πως τα σημεία της ήβης σε κορίτσια ηλικίας 6 – 8 ετών δεν θα πρέπει να θεωρούνται ως φυσιολογικά ή καλοήθη, καθώς αυτό μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε υποδιάγνωση ενδοκρινικών διαταραχών, γι’ αυτό και τα κατάλληλα κατώφλια αξιολόγησης έχουν μετατεθεί στα πρωτοαναφερθέντα.<sup>39</sup>

### 2.2 ΠΡΩΙΜΗ ΗΒΗ

Η πρόωμη έναρξη της ήβης μπορεί να αποτελεί παραλλαγή μίας φυσιολογικής ανάπτυξης, όπως για παράδειγμα η πρόωμη αδρεναρχή ή η μεμονωμένη πρόωμη θηλαρχή, ή μπορεί να αποτελεί ένδειξη παθολογικών καταστάσεων.

Η **κεντρική πρόωμη ήβη ή GNRH εξαρτώμενη** προκαλείται από πρόωμη ωρίμανση του ΥΥΓ άξονα η οποία καταλήγει σε παλμική έκκριση της GNRH και συνεπακόλουθη ενεργοποίηση των γονάδων. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα χαρακτηριστικά του φύλου είναι αντίστοιχα με το φύλο του ασθενούς. Ποικίλες νευρολογικές διαταραχές δύνανται να προκαλέσουν κεντρική πρόωμη ήβη, όπως όγκοι, τραύμα ή δυσπλασίες. Η χρόνια έκθεση στα στεροειδή του φύλου από εξωτερικές πηγές ή ως αποτέλεσμα κάποιων διαταραχών με περιφερική παραγωγή στεροειδών του φύλου έχουν προταθεί πως καταλήγουν σε ενωρίς ενεργοποίηση του ΥΥΓ άξονα.<sup>40</sup> Οι περισσότερες περιπτώσεις κεντρικής

πρώιμης ήβης στα κορίτσια και μέχρι 60% στα αγόρια δεν παρουσιάζουν ανιχνεύσιμη βλάβη στο ΚΝΣ και περιγράφονται ως ιδιοπαθής κεντρική πρώιμη ήβη. Κάποιες ή οι περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις μπορούν να έχουν γενετική, μεταβολική ή περιβαλλοντική συνιστώσα ή και συνδυασμό αυτών.<sup>21</sup>

Όλο και περισσότερες μελέτες και μετα-αναλύσεις των τελευταίων χρόνων αποδεικνύουν πως οι **πιθανοί μηχανισμοί της επίσπευσης ενεργοποίησης** του ΥΥΓ άξονα σε **παχύσαρκα** άτομα σχετίζονται κυρίως με :<sup>41</sup>

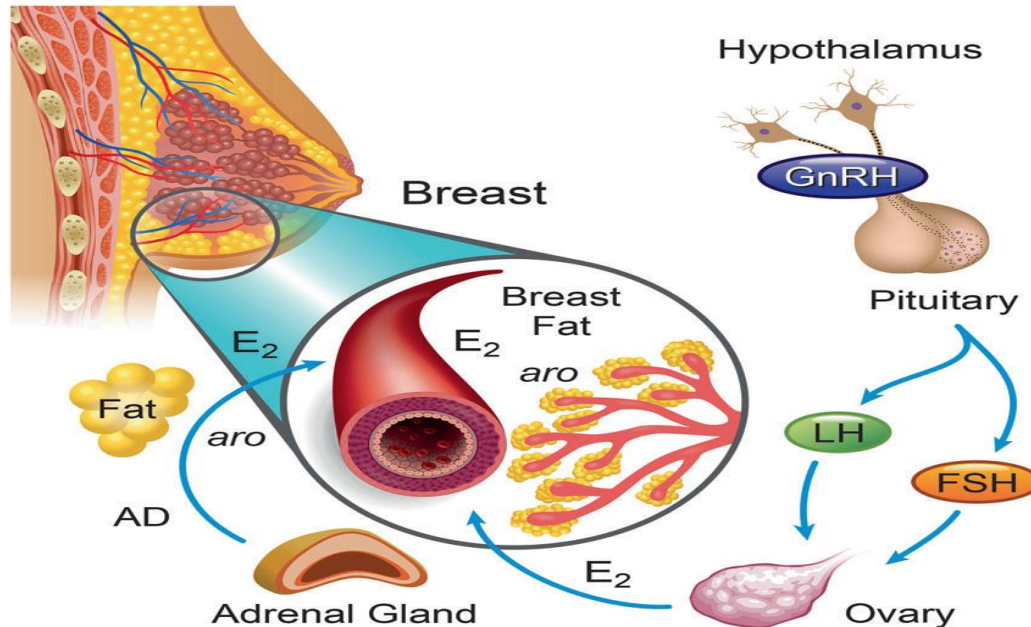
- Την αντοχή στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία
- Τον υπερανδρογονισμό και
- Τη λεπτίνη

Η **αντοχή στην ινσουλίνη** σε παχύσαρκα άτομα σχετίζεται με αντιροπιακή υπερινσουλιναιμία και μειωμένα επίπεδα της SHBG που παράγεται στο ήπαρ, που αυξάνει τα επίπεδα οιστρογόνων και προάγει την ανάπτυξη μαστών.<sup>20,42,43</sup>

Επιπρόσθετα, η **παχυσαρκία** συχνά συσχετίζεται με **φλεγμονώδεις** διαδικασίες, οι οποίες αυξάνουν τις κυτοκίνες και προάγουν τη σύνθεση **ανδρογόνων** και τέτοιες αλλαγές στα επίπεδα ανδρογόνων δύνανται να ευοδώσουν την πρώιμη εφηβική ανάπτυξη, όπως χαρακτηριστικά παρατηρείται σε ασθενείς με συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων.<sup>44</sup>

Τρίτον, έρευνες έχουν καταδείξει πως τα επίπεδα της ορμόνης **λεπτίνης** συσχετίζονται θετικά με την παχυσαρκία, η οποία μπορεί να σχετίζεται με αντοχή στη λεπτίνη, ενώ παράλληλα η ίδια η ορμόνη ενεργοποιεί την κεντρική παλμική έκκριση γοναδοτροπινών και πυροδοτεί την έναρξη της ήβης μέσω σύνδεσης σε υποδοχείς των GnRH νευρώνων.<sup>43,45</sup>

**Εικόνα 3: Πιθανές πηγές αυξημένης οιστραδιόλης (E2) υπεύθυνης για την ενωρίτερα ανάπτυξη μαστών σε υπέρβαρα/παχύσαρκα κορίτσια**



Πηγή: Carlson, L., V. Flores Poccia, B. Z. Sun, B. Mosley, I. Kirste, A. Rice, R. Sridhar, T. Kangarloo, H. W. Vesper, L. Duke, J. C. Botelho, A. C. Filie, J. M. Adams, and N. D. Shaw. "Early Breast Development in Overweight Girls: Does Estrogen Made by Adipose Tissue Play a Role?" *Int J Obes (Lond)* 43, no. 10 (Oct 2019): 1978-87.

Η ωθήκη από τη στιγμή που θα διεγερθεί από τον υποθαλαμο-υποφυσιακή μονάδα καθίσταται η πρωταρχική πηγή παραγωγής οιστρογόνων κατά τη φυσιολογική διαδικασία της ενήβωσης. Στην παραπάνω εικόνα, παρατίθενται οι πιθανές πηγές αυξημένης οιστραδιόλης (E2) υπεύθυνης για την ενωρίτερα ανάπτυξη μαστών σε υπέρβαρα/παχύσαρκα κορίτσια. Ο λιπώδης ιστός εκφράζει το ένζυμο αρωματάση (aro) και τα λιποκύτταρα (κίτρινα σφαιρίδια) στα θήλεα -πέριξ της εφηβαρχής - που βρίσκονται είτε στην περιφέρεια είτε κοντά στον αναπτυσσόμενο μαζικό αδένα μπορούν επίσης να επιδράσουν στη συστηματική ή τοπική έκθεση στα οιστρογόνα, αντιστοίχως. Τα ως τώρα δεδομένα, ωστόσο, δεν υποστηρίζουν τη συνεισφορά των οιστρογόνων που παράγονται στο λιπώδη ιστό στην ανάπτυξη μαστών.<sup>46</sup>

Η παραγωγή των στεροειδών του φύλου που είναι ανεξάρτητη της ενεργοποίησης του ΥΥΓ άξονα καταλήγει σε **περιφερική ή μη εξαρτώμενη από την GnRH** πρώιμη ήβη. Σε αυτή τη μορφή, οι ορμόνες του φύλου προέρχονται από τις γονάδες, τους επινεφριδιακούς αδένες ή από εξωτερικές πηγές. Στους ασθενείς με περιφερική πρώιμη ήβη τα χαρακτηριστικά του φύλου μπορεί να είναι σύντονα με το φύλο του παιδιού ή όχι, με αρρενοποίηση των φύλων ή θηλεοποίηση των αρρένων.

## 2.3 ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΗΒΗ

Η καθυστερημένη ήβη ορίζεται κλινικά από την απουσία ή την ατελή ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου σε ηλικία 13 ετών στα κορίτσια ή σε ηλικία 14 ετών στα αγόρια. Η καθυστερημένη ήβη μπορεί να αποτελεί παραλλαγή μιας φυσιολογικής διαδικασίας ενήβωσης, κατάσταση η οποία είναι γνωστή ως **ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση αύξησης** και ενήβωσης και καθίσταται εμφανής όταν υγιείς έφηβοι αναπτύσσουν την εφηβεία μετά το ανώτερο χρονικό όριο.

Η απουσία ή ατελής ανάπτυξη δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου σε ηλικία 18 ετών και στα 2 φύλα κατηγοριοποιείται ως **υπογοναδισμός**. Η απουσία ενεργοποίησης του ΥΥΓ άξονα εξαιτίας κάποιου ελλείματος στο ΚΝΣ ορίζει τον **υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό**. Αυτή η διαταραχή δύναται να προκληθεί από μία ανεπάρκεια στην έκκριση της GNRH ή και στη λειτουργία της και είναι επίσης γνωστή ως μεμονωμένος υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός. Γενετικό έλλειμμα έχει ταυτοποιηθεί στο 40% των γνωστών περιπτώσεων. Εναλλακτικά, ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός μπορεί να έχει οργανική αιτιολογία δηλαδή όγκος, χρήση ουσιών ή φλεγμονώδεις – συστηματικές παθήσεις.

Ο μεμονωμένος υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός όταν συνδυάζεται με απουσία όσφρησης (ανοσμία) ταξινομείται ως σύνδρομο Kallmann's. Το σύνδρομο Kallmann's προκαλείται από ανώμαλη εμβρυική ανάπτυξη των GNRH νευρώνων. Οι GNRH και οι οσφρητικοί νευρώνες έχουν προέλευση από την οσφρητική πλάκα και μεταναστεύουν μαζί στο ΚΝΣ κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης.<sup>47</sup> Διαταραχές στη μετανάστευση αυτών των νευρώνων συχνά συνδυάζεται με γενετικά ελλείματα.<sup>14</sup> Αντιθέτως, ο μεμονωμένος υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός πιο τυπικά συσχετίζεται με



**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

φυσιολογική ανάπτυξη οσφρητικών και GNRH νευρώνων αλλά παθολογική ρύθμιση της έκκρισης της GNRH.

Η απουσία εφηβικής ανάπτυξης προκαλούμενη από ένα ενδογενές έλλειμμα των γονάδων καταλήγει σε **υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό** το οποίο επίσης μπορεί να οφείλεται σε γενετικές ή οργανικές διαταραχές.<sup>21</sup>

**Εικόνα 4: Παραλλαγές διαδικασίας ενήβωσης**

<p><u>Παραλλαγές φυσιολογικής ενήβωσης</u></p> <p><u>Μεμονωμένη πρώιμη θηλαρχή</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεμονωμένη ανάπτυξη μαστών χωρίς άλλα σημεία οιστρογονικής δράσης</li> </ul> <p><u>Μεμονωμένη πρώιμη εφηβαρχή</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Τρίχωση στη μασχαλιαία χώρα, αυξημένη ταχύτητα αύξησης ύψους και ήπια προώθηση οστικής ηλικίας</li> <li>• Αύξηση στις επινεφριδιακές ορμόνες</li> </ul> <p><u>Μεμονωμένη πρώιμη εμμηναρχή</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεμονωμένη εμφάνιση κολπικής αιμόρροιας, απουσία άλλων σημείων προώθησης οστικής ηλικίας</li> </ul> <p><u>Ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση αύξησης και ενήβωσης</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Έναρξη ήβης μεταξύ 14 και 18 ετών</li> <li>• Πιο συχνό σε αγόρια με οικογενειακό ιστορικό</li> </ul> <p><u>Πρώιμη ήβη</u></p> <p><u>Γοναδοεξαρτώμενη πρώιμη ήβη ή κεντρική πρώιμη ήβη</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Χωρίς διαταραχές ΚΝΣ             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Γενετικά αίτια</li> <li>✓ Δευτεροπαθώς λόγω χρόνιας έκθεσης σε στεροειδή (σπάνιο)</li> <li>✓ Μετά από έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταρράκτες (πιθανός μηχανισμός)</li> <li>✓ Ιδιοπαθής</li> </ul> </li> <li>• Με διαταραχές ΚΝΣ             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Όγκοι</li> <li>✓ Συγγενείς ανωμαλίες: υποθαλαμικό αμάρτωμα, αραχνοειδής κύστη κ.α.</li> <li>✓ Επίκτητες παθήσεις: λοιμώξεις και φλεγμονώδεις διεργασίες ΚΝΣ</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Μη Γοναδοεξαρτώμενη πρώιμη ήβη ή περιφερική πρώιμη ήβη</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Όγκος             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Σε επινεφρίδια, ωθήκη, όρχεις</li> </ul> </li> <li>• Αυτόνομη κύστη ωθήκης</li> <li>• Βαρύς πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός</li> <li>• Γενετικά αίτια             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Τεστοτοξίκωση</li> <li>✓ σ. McCune-Albright</li> <li>✓ σ.Prader-Willi, σ.Williams,σ.Temple,κ.α</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Υπογοναδισμός</u></p> <p><u>Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεμονωμένος συγγενής             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Με οσφρητικά ελλείμματα: Kallmann's syndrome</li> <li>✓ Με φυσιολογική όσφρηση: μεμονωμένος υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός</li> </ul> </li> <li>• Λειτουργικός υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Υποθαλαμική αμηνόρροια</li> <li>✓ Ανδρικός λειτουργικός υπογοναδισμός</li> </ul> </li> <li>• Όγκοι</li> <li>• Δυσπλασίες</li> <li>• Συνδυασμός με άλλες διαταραχές της υπόφυσης             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Συγγενής υπο-υποφισισμός ή λόγω συστηματικών διαταραχών, φαρμάκων ή έκθεση σε ακτινοβολία</li> </ul> </li> <li>• Σύνδρομα με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Σ.Prader-Willi, σ.Laurence-Moon-Biedl, σ.CHARGE,σ.Gordon's,κ.ά.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• σ.Turner</li> <li>• σ.Klinefelter</li> <li>• Άμφω γοναδική δυσγενεσία</li> <li>• Ανορχία</li> <li>• Πρωτοπαθής ωθηκική ή ορχική ανεπάρκεια</li> <li>• Ακτινοβολία</li> <li>• Φάρμακα ή χημειοθεραπεία</li> <li>• Τραύμα</li> <li>• Λοίμωξη</li> <li>• Μεμονωμένες μορφές γοναδικής ανεπάρκειας: μεταλλάξεις σε υποδοχείς LH και FSH</li> </ul>
---	--

Προσαρμογή και μετάφραση από: Abreu, A. P. and U. B. Kaiser. "Pubertal Development and Regulation." *Lancet Diabetes Endocrinol* 4, no. 3 (Mar 2016): 254-64.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00418-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00418-0).<sup>21</sup>

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

### 3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΔΟΥ ΤΗΣ ΗΒΗΣ

Πολλές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό τη διερεύνηση των υποψήφιων μηχανισμών που διέπουν την απελευθέρωση της GnRH, ωστόσο οι πιο αξιοσημείωτες ενδείξεις και πληροφορίες που έχουμε σχετικά με το θέμα αυτό προέρχονται από μελέτες γενετικής σε ασθενείς με διαταραχές ενήβωσης. Η διαδικασία της έναρξης της ήβης είναι μία αρκετά πολύπλοκη και πολυπαραγοντική διαδικασία και μόλις τα τελευταία χρόνια έχουμε αρχίσει να φωτίζουμε τα χνάρια της με τη βοήθεια της γενετικής.<sup>4,14,15,21</sup>

Παρ’ όλο που το σύστημα της κισπεπτίνης κατέχει θεμελιώδη ρόλο στην παλμικότητα της GnRH, δεν αποτελεί τον κλειδί, με άλλα λόγια, κυβερνήτη της έναρξης της ήβης. Νευροδιαβιβαστές όπως το GABA και το γλουταμικό, όπως επίσης και το νευροπεπτίδιο NPY έχουν επιβεβαιωθεί ως ανασταλτές της έκκρισης στα πρωτεύοντα.

#### Εικόνα 5: Διαμεσολαβητές στο σύστημα λειτουργίας του ΥΥΓ άξονα

Table 1  
Characteristics of mediators involved in the HPG axis function.

MEDIATOR	ENCODING GENE	RECEPTOR	KIND OF ACTION	ROLE ON HPG AXIS FUNCTION
Kisspeptin	KISS1, OMIM 603286	GPR54	Excitatory	GnRH secretagogue
NKB	TACR3, OMIM 162330	NK3R	Excitatory	GnRH secretagogue
Dyn	PDYN, OMIM 131340	KOR	Inhibitory	Inhibitor of kisspeptin secretion
Glutamate		NMDA receptor	Excitatory	Promotion of GnRH pulsatility
GABA		GABA A, B, C	Inhibitory	Inhibition of GnRH pulsatility
Neuropeptide Y	NPY, OMIM 162640	Y1, Y2, Y4, Y6	Inhibitory	Regulation of GnRH suppression
RFRP-3	RFRP, OMIM 616984	NPFER1	Inhibitory	GnRH neuronal inhibition
MKRN3	MKRN3, OMIM 603856	MKRN3 receptor	Inhibitory	Inhibition of GnRH secretion
Neuroestradiol		ESR1	Inhibitory	Negative inhibitory action; ESR1 deletion causes early kisspeptin and/or glutamate activation
Leptin	LEP, OMIM 614962	LEP-R	Permissive role	Leptin deficiency reduces KISS1 expression
Ghrelin	GHRL, 605353	GHS-R	Inhibitory	Inhibition of GnRH and LH secretion
ACAP	ADCYAP1, OMIM 102980	ADCYAP1R1	Inhibitory or excitatory	stimulatory or inhibitory effect to gonadotropins' release

Abbreviations: GPR54, G-protein coupled receptor; GnRH, Gonadotropin-releasing hormone; NKB, Neurokinin B; TACR3, Tachykinin 3 gene; NK3R, Neurokinin 3 receptor; Dyn, Dynorphin; PDYN, Prodynorphin gene; KOR, κ-opioid receptor; NMDA, N-Methyl-d-aspartate; GABA, γ-aminobutyric acid; NPY, Neuropeptide Y gene; Y1, Y2, Y4, Y6, Neuropeptide Y receptor type 1, 2, 4, 6; RFRP-3, RFamide-related peptide 3; NPFER1, Neuropeptide FF receptor 1; MKRN3, Makorin ring finger protein 3; ESR1, Estrogen receptor 1; LEP, Leptin gene; LEP-R, Leptin receptor; GHRL, ghrelin and obestatin prepropeptide; GHS-R, Growth hormone secretagogue receptor; ACAP, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide; ADCYAP1, Adenylate Cyclase Activating Polypeptide 1; ADCYAP1R1, adenylate cyclase activating polypeptide 1 receptor 1

Πηγή: Spaziani, M., C. Tarantino, N. Tahani, D. Gianfrilli, E. Sbardella, A. Lenzi, and A. F. Radicioni. "Hypothalamo-Pituitary Axis and Puberty." *Mol Cell Endocrinol* 520 (Jan 15 2021): 111094. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2020.111094>.<sup>4</sup>

## 3.2 ΓΟΝΙΔΙΑ

### 3.2.1 Σύστημα κισπεπτίνης

Το 2003 δύο ανεξάρτητοι ομάδες ανέφεραν πως μία μετάλλαξη που οδηγεί σε απώλεια λειτουργικότητας του GPR54 υποδοχέα (επίσης γνωστό ως KISS1R) οδηγούσε σε υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό και στα δύο φύλα.<sup>14,15</sup> Έτσι συνέβη η ανακάλυψη του συστήματος κισπεπτίνης ως ουσιώδους σημασίας συστατικό της εφηβικής ενεργοποίησης του ΥΥΓ άξονα, οπότε και ταυτοποιήθηκαν μεταλλάξεις του KISS1R (πρωτύτερα γνωστό GPR54) στα άτομα με μεμονωμένο υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό.<sup>14,15</sup> Η **κισπεπτίνη** αποτελεί σημαντικό μέρος ενός σύνθετου **διεγερτικού δικτύου** το οποίο ρυθμίζει την έκκριση της GNRH επάγοντας την ήβη. Ωστόσο, το ερέθισμα παραγωγής και έκκρισης κισπεπτίνης παραμένει ασαφές προς το παρόν και ποικίλα άλλα μονοπάτια συνεισφέρουν σε αυτή την κατεύθυνση. Σε μοντέλα ζώων οι νευρώνες KISS1 φαίνεται να μεσολαβούν στο μηχανισμό παλίνδρομης ρύθμισης των φυλετικών στεροειδών στον υποθάλαμο.<sup>12,48</sup> Αυτοί οι νευρώνες εκφράζουν τον υποδοχέα οιστρογόνων α και λαμβάνουν σήματα φυλετικών στεροειδών από τις γονάδες τα οποία ρυθμίζουν την έκθεση του KISS1 και ελέγχουν την απελευθέρωση της GNRH.<sup>49</sup>

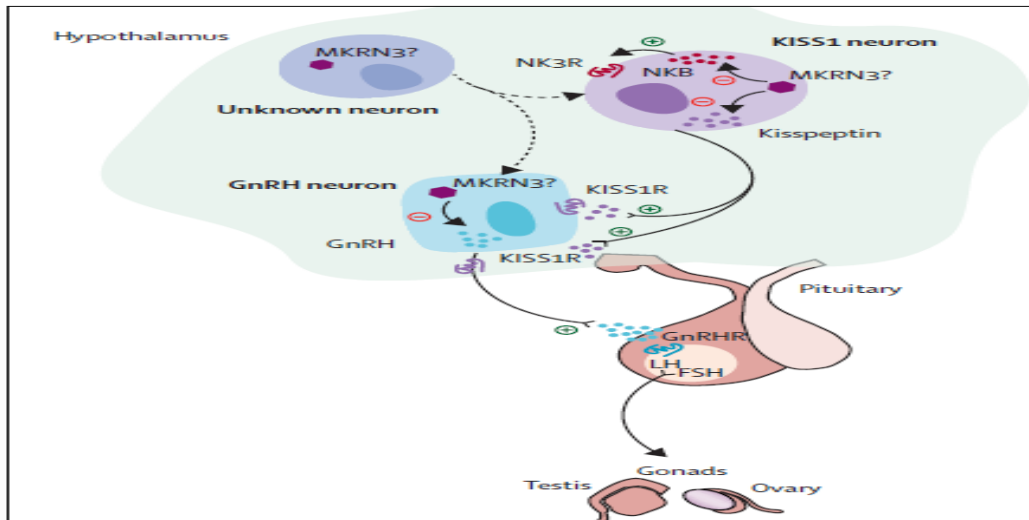
### 3.2.2 Ταχυκινίνες

Η **νευροκινίνη β (NKB)** ανήκει σε μια οικογένεια συγγενών πεπτιδίων που καλούνται ταχυκινίνες. Ο ρόλος της NKB στον έλεγχο της αναπαραγωγικής λειτουργίας αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας για πολλά έτη λόγω νευροανατομικών ενδείξεων για πιθανή επίδραση της NKB στους GNRH νευρώνες.<sup>49</sup>

### 3.2.3 Makorin Ring Finger protein 3 (MKRN3)

Το πρώτο γονίδιο με ανασταλτική δράση στην έκκριση της GnRH με μεταλλάξεις οι οποίες έχουν ταυτοποιηθεί σε ανθρώπους ήταν το **MKRN3**, το οποίο εδράζεται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 15q11–13 και ενέχεται στην **ουβικουιτίνωση και κυτταρική σηματοδότηση**. Η ταυτοποίηση του νέου αυτού παράγοντα στο δίκτυο της GnRH προέκυψε από το whole exome sequencing (WES) σε οικογένειες με ιδιοπαθή κεντρική πρόωμη ήβη.<sup>49</sup>

**Εικόνα 6: Μηχανισμός δράσης γενετικών παραγόντων που εμπλέκονται στο μηχανισμό ελέγχου της ήβης**



**Figure 2: Mechanisms of action of the genetic factors involved in the control of puberty onset**

Important regulators of GnRH have been identified in patients with pubertal disorders. The figure depicts essential regulators of GnRH secretion in which mutations have been identified in human beings. Dashed line represents proposed pathway. FSH=follicle-stimulating hormone. GnRH=gonadotropin-releasing hormone. GnRHR=gonadotropin-releasing hormone receptor. KISS1=kisspeptin. KISS1R=kisspeptin receptor. LH=luteinising hormone. MKRN3=makorin ring finger protein 3. NKB=neurokinin B. NK3R=neurokinin B receptor. +=stimulatory effect. -=inhibitory effect. ?=proposed mechanism.

Πηγή: Abreu, A. P. and U. B. Kaiser. "Pubertal Development and Regulation." *Lancet Diabetes Endocrinol* 4, no. 3 (Mar 2016): 254-64. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00418-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00418-0).<sup>21</sup>

### 3.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΕΚΚΡΙΣΗ GnRH

#### 3.3.1 Εισαγωγή

Ο αυξημένος λιπώδης ιστός μπορεί να απελευθερώσει αυξημένα επίπεδα ορμονών του φύλου και αδιποκίνες, οι οποίες μπορούν να παίξουν ρόλο στην κατά μήκος αύξηση. Επιπρόσθετα, σε παχύσαρκα άτομα, έχει αποδειχτεί αυξημένη μετατροπή ανδρογόνων σε οιστρογόνα μέσω μίας χημικής διαδικασίας που ονομάζεται αρωματοποίηση.<sup>50,51</sup> Βασιζόμενοι στη υπόθεση της Frisch και των συνεργατών<sup>52-54</sup> για την ύπαρξη ενός κριτικού βάρους και σύνθεσης σώματος για την εμμηναρχή, είναι εμφανές πώς η ενεργειακή επάρκεια μέσω του λιπώδη ιστού προωθεί και επηρεάζει τη θηλαρχή και την εμμηναρχή.

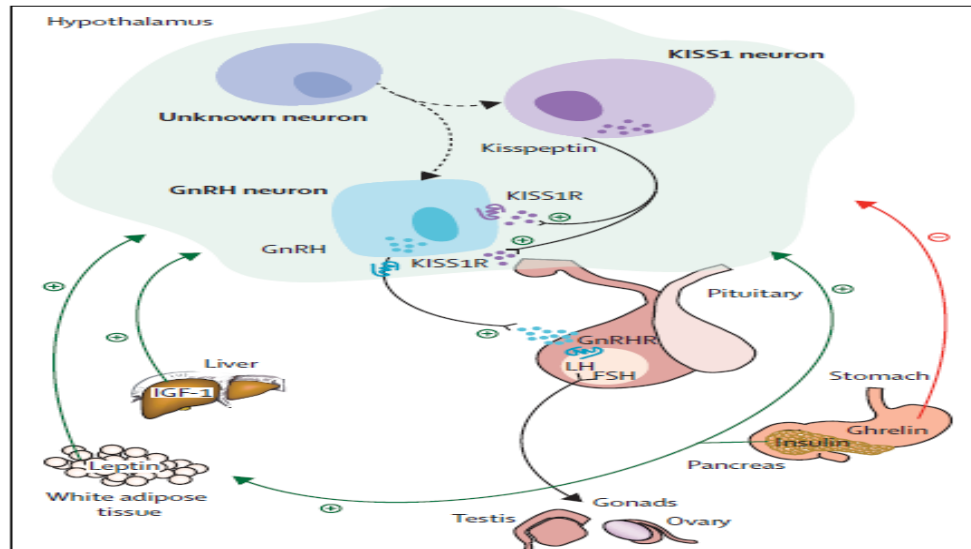
### 3.3.2 Λεπτίνη

Η **λεπτίνη**, η οποία ανακαλύφθηκε πριν από σχεδόν 30 χρόνια, παράγεται πρωτίστως από τα λιποκύτταρα και σχετίζεται με τη ρύθμιση της όρεξης, τα αποθέματα λιπώδη ιστού, και το ενεργειακό ισοζύγιο.<sup>55</sup> Έχει αποδειχτεί ότι η ουσία αυτή κατέχει κεντρικό ρόλο σε όλους τους άξονες υποθαλάμου-υπόφυσης, συμπεριλαμβανομένου του θυρεοειδή, των γονάδων, των επινεφριδίων και της αυξητικής ορμόνης.<sup>56,57</sup> Σε συνθήκες ενεργειακής ανέχειας - εξάντλησης, τα επίπεδα λεπτίνης αρχίζουν να παρουσιάζουν πτώση και οδηγούν σε άλλες νευροενδοκρινικές μεταβολές με σκοπό τη **διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης**. Όσον αφορά στις μελέτες γυναικείας αναπαραγωγής, φαίνεται πως η λεπτίνη χρησιμεύει ως σήμα στον υποθάλαμο σχετικά με την επάρκεια ενεργειακών αποθεμάτων στο λιπώδη ιστό για την έναρξη της περιόδου γονιμότητας, το οποίο αποτελεί αναγκαία - μα μη ικανή- συνθήκη για την έναρξη της εμμηνορρυσίας.<sup>43,56-58</sup> Υποδοχείς λεπτίνης έχουν εντοπιστεί στον υποθάλαμο και στα γοναδοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης. Στον υποθάλαμο η λεπτίνη ασκεί άμεσο διεγερτική δράση στον ΥΥΓ άξονα μέσω της επιτάχυνσης έκκρισης της GnRH.<sup>50</sup> Στην πρόσθια υπόφυση, η λεπτίνη διεγείρει άμεσα την απελευθέρωση της LH και σε μικρότερο βαθμό της FSH. Οι ενδοκρινικές και άμεσες παρακρινικές δράσεις της λεπτίνης πάνω στις γονάδες πιθανολογούνται με βάση την έκφραση λειτουργικών υποδοχέων στην επιφάνεια των ωοθυλακικών κυττάρων.<sup>50</sup>

### 3.3.3 Ινσουλίνη

Η υπερινσουλιναμία με την αντίσταση στην ινσουλίνη που συνδέονται με την παχυσαρκία μπορούν επίσης να προωθήσουν την έναρξη και την εξέλιξη της ήβης. Η υπερινσουλιναμία μπορεί να διευκολύνει την απόκτηση σωματικού βάρους και ύψους κατά την προεφηβική περίοδο, όπως επίσης και την αύξηση της στεροειδογένεσης εξαρτώμενης από την LH από ωοθήκες και επινεφρίδια.<sup>59</sup>

Εικόνα 7: Ορμονικές δράσεις στον έλεγχο της έκκρισης GNRH



**Figure 3: Tentative model for the metabolic control of GnRH secretion by peripheral metabolic hormones**  
The peripheral hormones that transmit metabolic signals to GnRH neurons are shown: leptin, a signal for energy abundance, is a permissive factor for GnRH secretion. Ghrelin, a putative signal of energy insufficiency, is an inhibitory factor for GnRH secretion. Insulin and IGF-1 have stimulatory effects on the reproductive axis. Dashed line represents proposed pathway. FSH=follicle-stimulating hormone. GnRH=gonadotropin-releasing hormone. GnRHR=gonadotropin-releasing hormone receptor. IGF-1=insulin-like growth factor 1. KISS1=kisspeptin. KISS1R=kisspeptin receptor. LH=luteinising hormone. +=stimulatory effect. -=inhibitory effect.

Πηγή: Abreu, A. P. and U. B. Kaiser. "Pubertal Development and Regulation." *Lancet Diabetes Endocrinol* 4, no. 3 (Mar 2016): 254-64. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00418-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00418-0).<sup>21</sup>

### 3.4 Ο ΠΑΡΑΓΩΝ ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Σε μελέτη του 2002 από το Ηνωμένο Βασίλειο είχε βρεθεί πως τα κορίτσια της μαύρης φυλής παρουσίαζαν εμμηναρχή κατά μέσο όρο 3 μήνες νωρίτερα από τα κορίτσια της λευκής φυλής (12.3 vs 12.6 έτη). Κατά τη διάρκεια εικοσαετούς παρακολούθησης της έρευνας, η διάμεσος ηλικία εμμηναρχής εμφάνισε πτώση περίξ των 9,5 μηνών για τα μαύρα έναντι 2 μηνών στα λευκά. Συγκριτικά με τα κορίτσια λευκής φυλής ηλικίας 5-9 ετών, αυτά της μαύρης φυλής ήταν ψηλότερα και είχαν αυξημένο σωματικό βάρος, χαρακτηριστικά τα οποία είναι προγνωστικά μίας πρώιμης εμμηναρχής πριν την ηλικία των 11 ετών. Παρά ταύτα, ακόμη και μετά την προσαρμογή για το ύψος, το βάρος και άλλα χαρακτηριστικά ο βαθμός πρώιμης εμμηναρχής παρέμεινε 1,4 φορές υψηλότερος μεταξύ των κοριτσιών της μαύρης φυλής απ' ότι στις λευκής<sup>60</sup>. Στην ίδια κατεύθυνση,

μελέτη σε πληθυσμό των Η.Π.Α κατέδειξε πως μεγαλύτερη αναλογία των κοριτσιών μαύρης φυλής είχαν ήδη εμμηναρχή στην ηλικία των 12 ετών σε σχέση με της λευκής<sup>61</sup>. Προσφάτως, στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε ο Biro με τους συνεργάτες του: σε σύγκριση με τα κορίτσια αφροαμερικανικής καταγωγής, τα ισπανικο-λατινικής καταγωγής ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν ενωρίτερα εμμηναρχή, ενώ τα κορίτσια λευκής και ασιατικής καταγωγής ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν καθυστερημένη εμμηναρχή.<sup>62</sup>

Σε μία άλλη ανάλυση του 2016 των Kelly και συνεργατών από την Millennium Cohort Study στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου ο μέσος όρος ηλικίας των υπό μελέτη κοριτσιών ήταν τα 11,2 έτη παρατηρήθηκε πως η έμμηνος ρύση παρουσίαζε κοινωνική διαβάθμιση, δηλαδή, θήλεα με καταγωγή από Ινδία, Μπαγκλαντές και Αφρική ήταν πιο πιθανό (24,2%, 21,6% και 20,1% αντίστοιχα) να έχουν διέλθει από το στάδιο της εμμηναρχής<sup>63</sup>. Αντίστοιχα με τις παρατηρήσεις των Kelly και συνεργατών<sup>63</sup> σε σχέση με όσους έχουν καταγωγή από Πακιστάν - Μπαγκλαντές και μαυροαφρικανική προέλευση, ο Deardorff με τους συνεργάτες του ανέλυσαν δεδομένα από την US National Longitudinal Study of Youth και βρήκαν πως το κοινωνικοοικονομικό «μειονέκτημα» των μαύρων και νοτιοαμερικανικής-ισπανικής καταγωγής κοριτσιών συγκριτικά με τα λευκά εξηγούσε το μισό της ανομοιογένειας όσον αφορά στην πρώιμη εμμηναρχή. Τουτέστιν, δεν υπάρχει σχέση αιτίας - αιτιατού και προφανώς υπάρχουν ποικίλοι παράγοντες που εμπλέκονται.<sup>64</sup> Αντίστοιχο αποτέλεσμα, αφροαμερικανικής καταγωγής κορίτσια ήταν πιο πιθανό να βιώσουν επιτάχυνση άυξης και πρώιμη εμμηναρχή σε σχέση με τα λευκά φάνηκε σε μία άλλη προοπτική μελέτη από τις Η.Π.Α.<sup>65</sup>

Στο Ηνωμένο Βασίλειο σε αναλύσεις της προοπτικής μελέτης γονέων και παιδιών αναφέρεται πως η **εθνικότητα από μη-λευκή φυλή** αποτελεί προγνωστικό **πρωιμότερης έναρξης της ήβης**, ενώ ο Houghton και οι συνεργάτες του αναφέρουν πως ο χρόνος εμμηναρχής για κορίτσια από το Μπαγκλαντές γεννημένα στη Βρετανία είναι συγκρίσιμος με αυτόν των λευκών.<sup>66</sup>

Σε μία άλλη αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε τούρκικο πληθυσμό από τον Ersoy (με ηλικίες των κοριτσιών που συμμετείχαν να κυμαίνονταν από 14-18 έτη), βρέθηκε μη στατιστικά σημαντική διαφορά στις ηλικίες εμμηναρχής μεταξύ κοριτσιών που ανήκαν σε διαφορετικό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Ωστόσο, παρατηρήθηκε διαφορά στην εποχικότητα της εμμηναρχής, με πιο κοινές εποχές το καλοκαίρι και το φθινόπωρο παρά το χειμώνα και την άνοιξη.<sup>23</sup>



Συμπερασματικά, έρευνες οι οποίες αναζητούν εξηγήσεις για τις παρατηρούμενες διεθνώς διαφορές και ανισότητες στην υγεία συχνά καταλήγουν στην ανεύρεση κοινωνικοοικονομικών παραγόντων οι οποίοι εμπλέκονται στην παθογένεση <sup>67</sup>

### 3.5 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Πολλαπλές μελέτες έχουν επισημάνει μία σχέση μεταξύ **BMI και έναρξης ήβης**, όπως παρουσιάστηκε σε ανασκόπηση του Karlowitz, <sup>68</sup> μεταξύ άλλων <sup>42,69,70</sup>. Η ανασκόπησή του παρατήρησε μία συσχέτιση μεταξύ σωματικού λίπους και πρωιμότερης έναρξης ήβης, με τα δεδομένα να υποστηρίζουν - χωρίς να αποδεικνύουν – αιτιολογική σχέση. **Το 2017 παρατηρήθηκε για μία ακόμη φορά ότι παχύσαρκα και υπέρβαρα παιδιά παρουσιάζουν έναρξη της ήβης 3,5 μήνες νωρίτερα απ’ ότι παιδιά φυσιολογικού βάρους.**<sup>71</sup>

Η πιθανότητα ότι τα αυξανόμενα ποσοστά παχυσαρκίας ευοδώνουν τη διαχρονική τάση πρωιμότερης έναρξης ήβης επισημάνθηκε σε άρθρο του Herman-Giddens, 1997. <sup>28</sup> Μεταγενέστερες έρευνες, έχουν συσχετίσει το αυξημένο BMI σε κορίτσια 6-9 ετών με ανάπτυξη μαστών σταδίου B2 σε σχέση με κορίτσια ίδιας ηλικίας που δεν παρουσίαζαν έναρξη ήβης (στάδιο B1). <sup>68</sup> Πιο πρόσφατη μελέτη από τις Η.Π.Α έχει δείξει πως ένα υψηλότερο BMI z-score ακόμη και σε ηλικία των 36 μηνών σχετίζεται με ενωρίς ήβη. <sup>72,73</sup> Ακόμη, σε μελέτη του 2004 σε τουρκικό πληθυσμό φαίνεται να υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ ηλικίας εμμηναρχής και μετεμμηναρχιακού βάρους σώματος και BMI. <sup>23</sup> Από άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γερμανικό πληθυσμό κοριτσιών φάνηκε ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένο όριο BMI κατώφλι για την επίτευξη εμμηναρχής, κατά τον τρόπο του «οριακού βάρους» της Frisch , αλλά κατέστη εμφανής μία γραμμική αρνητική συσχέτιση μεταξύ ηλικίας εμμηναρχής και BMI-SDS. <sup>74</sup>

Οι πιθανοί μηχανισμοί της ενεργοποίησης του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση -γονάδες έχει βρεθεί ότι σχετίζονται περισσότερο με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναμία, την υπερέκκριση ανδρογόνων και την ορμόνη λεπτίνη <sup>20,42-44</sup> . Η αντίσταση στην ινσουλίνη στα παχύσαρκα υποκείμενα μελετών έχει βρεθεί να συσχετίζεται με αντιρροπιστική υπερινσουλιναμία και μείωση των επιπέδων της Sex

Hormone Binding Protein (SHBG), ενώ προωθείται η ανάπτυξη μαζικού αδένου<sup>20,42,43</sup>. Δεύτερον, η παχυσαρκία συχνά συνοδεύεται από φλεγμονώδεις αντιδράσεις που αυξάνουν τις κυτοκίνες και προωθούν τη σύνθεση ανδρογόνων, με επακόλουθη πρωιμότερη έναρξη ήβης, όπως παρατηρείται σε ασθενείς με συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων.<sup>44</sup>

## 3.6 ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

### 3.6.1 Βάρος γέννησης

Το βάρος γέννησης ως δείκτης προγεννητικής ανάπτυξης έχει συσχετιστεί με την ενωρίς ήβη.<sup>75,76</sup> Σε μελέτη της τελευταίας 15ετίας, καταδείχτηκε πως **η πρώιμη εμμηναρχή σχετίζεται με την παρουσία στο ιστορικό χαμηλού βάρους γέννησης.**<sup>77</sup> Ακόμη, το σωματικό βάρος στη γέννηση και το πρότυπο ανάπτυξης στην παιδική ηλικία έχουν συσχετιστεί με την ηλικία αδρεναρχής, η οποία συχνά μπορεί να προηγείται και 2 έτη της έναρξης της ήβης.<sup>78</sup>

### 3.6.2 Στρεσογόνα γεγονότα

Διάφορα είδη στρες, από την οξεία και τη χρόνια νόσο με τις επακόλουθες σωματικές ή ψυχολογικές επιπτώσεις τους είναι πλέον γνωστό πως ασκούν επιδράσεις πάνω στον ΥΥΓ άξονα.<sup>8</sup> Σε αυτό το πλαίσιο, εξηγείται πώς σε μετακινούμενους πληθυσμούς προσφύγων και μεταναστών, η απόσυρση των παιδιών από το στρεσογόνο περιβάλλον ευοδώνει την έναρξη και εξέλιξη της ήβης.

### 3.6.3 Κλιματικές συνθήκες

Βασιζόμενοι σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιά μεταναστών, η θερμοκρασία και οι διακυμάνσεις στα επίπεδα φωτεινότητας – συσκότισης, τα οποία επηρεάζονται από τις γεωγραφικές και εποχικές συνθήκες δύνανται να επιδράσουν πάνω στον αναπαραγωγικό άξονα.<sup>8</sup>

### 3.6.4 Ενδοκρινικοί διαταρράκτες

Κατά την καθημερινή ζωή, οι άνθρωποι εκτίθενται σε μία πληθώρα χημικών συστατικών, οι οποίοι είναι γνωστοί ως ενδοκρινικοί διαταρράκτες, που δύνανται να παρέμβουν και να τροποποιήσουν τη φυσιολογική ενδοκρινική λειτουργία, με αναμενόμενο απότοκο και την επίδρασή τους στην ενήβωση.<sup>16</sup> Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις πως οι περιβαλλοντικοί ενδοκρινικοί διαταρράκτες έχουν συνεισφέρει στην πτώση ορισμένων ηλικιακών αναπαραγωγικών λειτουργιών κατά τη διάρκεια του τελευταίου αιώνα.<sup>79</sup> Οι επιπτώσεις των ενδοκρινικών διαταρρακτών στην έκκριση της GnRH και συνεπώς στην έναρξη της ήβης και την αναπαραγωγή είναι δύσκολο να εκτιμηθεί στον ανθρώπινο πληθυσμό με μελέτες ή κλινικές δοκιμές.<sup>32,80</sup> Προφανώς, η ακριβής επίδρασή τους εξαρτάται από τη διάρκεια και το χρονικό παράθυρο έκθεσης. Επιπρόσθετα, **περιβαλλοντικοί παράγοντες** δύνανται να έχουν επιδράσεις στο νευροενδοκρινικό σύστημα, ιδίως κατά τη διάρκεια της εμβρυικής και πρώιμης βρεφικής ηλικίας<sup>79</sup>. Όσον αφορά στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, ουσίες όπως το Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), το Bisphenol A (BPA) και οι φθαλικές ενώσεις έχουν συσχετιστεί με πρώιμη ήβη, εμμηναρχή και θηλαρχή.<sup>81-83</sup>

### 3.6.5 Επιγενετική

Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις πως και η **επιγενετική** με μηχανισμούς όπως η μεθυλίωση του DNA και οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις ιστονών, επιδρούν πάνω σε παράγοντες που σχετίζονται με τη σεξουαλική ανάπτυξη.<sup>84</sup>

## 3.7 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΚΑΙ ΕΦΗΒΕΙΑ – ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΙ

Πολλές αλλαγές στον εγκέφαλο λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Ορισμένες προηγούνται και άλλες προωθούν την ενήβωση στα αρχικά της στάδια, ενώ κάποιες άλλες συνεχίζονται για δεκαετίες. Ως τώρα, είναι γνωστό πως οι ορμόνες του φύλου επηρεάζουν μία πληθώρα νευρωνικών διαδικασιών: νευρογένεση, ανάπτυξη δενδριτών, σχηματισμός συνάψεων, απόπτωση, έκφραση νευροπεπτιδίων και ευασθητοποίηση υποδοχέων των νευροδιαβιβαστών.<sup>85</sup>

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΕΝΗΒΩΣΗΣ

### 4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως είναι αναμενόμενο από τη μακρά περίοδο της σεξουαλικής ανάπτυξης και το ρόλο που κατέχει στην παιδική ηλικία, καθίσταται εμφανές πως οι διαταραχές της φυσιολογικής διαδικασίας παρουσιάζουν συσχετισμούς αλλά και επιπτώσεις σε διάφορα επίπεδα.

### 4.2 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Έρευνες της τελευταίας 20ετίας, έχουν αποδείξει πλέον ότι η πρωιμότερη έναρξη της ήβης ενδέχεται να οδηγήσει σε **πληθώρα ανεπιθύμητων** συμβάντων, όπως παρακινδυνευμένες συμπεριφορές στην εφηβική ηλικία, χαμηλό τελικό ανάστημα, υψηλότερο τελικό BMI, περίμετρο μέσης και εναπόθεσης λίπους στην ενήλικη ζωή, καθώς επίσης και αυξημένη συσχέτιση με διαβήτη τύπου 2 μη ινσουλινοεξαρτώμενο και προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο μαστού με συνέπειες τόσο σε ατομικό όσο και σε κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο.<sup>34,86</sup>

Από μία πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει πως περισσότερες παθήσεις σχετίζονται με την πρωιμότερη εμμηναρχή παρά με την καθυστερημένη.<sup>87</sup>

Κορίτσια με **πρώιμη εμμηναρχή** φαίνεται ότι έχουν χαμηλότερο τελικό ανάστημα<sup>88</sup> και αυξημένο BMI στην ενήλικη ζωή και κοιλιακού τύπου **παχυσαρκία**.<sup>89-92</sup> Επιπρόσθετα, παρουσιάζεται αυξημένος κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα λόγω αγγειοπάθειας, αθηροσκλήρυνσης και στεφανιαίας νόσου καθώς και για συνολικό **καρδιαγγειακό κίνδυνο**.<sup>33,36,93</sup>

Σε σχέση με το **αναπαραγωγικό σύστημα**, η πρώιμη εμμηναρχή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για **κακοήθεια μαστού**.<sup>94</sup> Αυτή η προδιάθεση ενισχύεται από την παρατήρηση πως η ενωρίτερη εμμηναρχή συνδυάζεται συχνά με κοιλιακού τύπου παχυσαρκία και, ως εκ τούτου, υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων ορμονών, όπως η ινσουλίνη, τεστοστερόνη και IGF-1, οι οποίες με τη σειρά τους λειτουργούν ως αυξητικοί

παράγοντες για την ανάπτυξη του μαζικού αδένα και δυνητικά μπορούν να προωθήσουν την ογκογένεσή του.<sup>35,86,94,95</sup> Επιπρόσθετα, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ πρώιμης εμμηναρχής και πρώιμης εμμηνόπαυσης και υστερεκτομής και συνολικού κινδύνου για καρκινογένεση.<sup>96,97</sup>

Όσον αφορά σε ψυχικό - πνευματικό επίπεδο, η ενωρίτερα εμμηναρχή συχνά οδηγεί σε ενωρίτερα έναρξη σεξουαλικής δραστηριότητας, γεγονός που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για κατάθλιψη και αγχώδη διαταραχή κατά τη διάρκεια της εφηβείας και την ενήλικη ζωή, αυτοκαταστροφικές τάσεις, αυτοτραυματισμό και αισθήματα φόβου.<sup>98</sup> Ακόμη, οι έφηβοι που ωριμάζουν νωρίτερα και παρουσιάζουν προβληματικές σχέσεις με τους συνομηλίκους τους βιώνουν σε αυξημένο ποσοστό συμπτώματα κοινωνικού stress.<sup>99,100</sup> Κάποια άλλη μελέτη προτείνει πως πιθανότατα δεν είναι η πρώιμη εμμηναρχή που σχετίζεται με το καταθλιπτικό συναίσθημα μεταξύ των εφήβων αλλά η πρώιμη θηλαρχή.<sup>101</sup>

Παρουσία ιστορικού **πρώιμης αδρεναρχής** στα κορίτσια αποτελεί σαφή δείκτη αυξημένου κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου ή/και ωθηκικού υπερανδρογονισμού / Polycystic ovary syndrome (PCOS) στην ενήλικη ζωή.<sup>102</sup> Το PCOS αποτελεί μία σύνθετη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπογονιμότητα, τριχοφυΐα, παχυσαρκία και διαταραχές εμμηνορρυσίας (ολιγομηνόρροια-αμηνόρροια-ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους) και συχνά συνδυάζεται με αυξημένο όγκο άμφω των ωθηκών και ατρησία των ωοθυλακίων. Ως εκ τούτου, η ύπαρξη αυτής της κατάστασης θέτει τα κορίτσια σε αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών στην ενήλικη ζωή, όπως παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμία και καρδιαγγειακή νόσο (μεταβολικό σύνδρομο), όπως επίσης και υπογονιμότητα με τριχοφυΐα στα πλαίσια του PCOS, αν και υπάρχει χώρος για επιπλέον απόδειξη με προοπτικές μελέτες.<sup>102</sup>

### **4.3 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ**

Από την άλλη πλευρά, η καθυστέρηση της ενήβωσης έχει πολλές φορές σχετιστεί με οστεοπόρωση αλλά και ψυχολογικά συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης .

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

Όσον αφορά στην οστεοπόρωση, υπάρχουν πολλαπλές αναφορές στη βιβλιογραφία πως η ηλικία εμμηναρχής επηρεάζει την οστική πυκνότητα και την μικροαρχιτεκτονική του οστού και συνεπώς και την πιθανότητα καταγμάτων.<sup>103</sup> Τα κορίτσια με πρώιμη εμμηναρχή φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερη τιμή οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και τη λεκάνη-ισχίο σε μεγαλύτερη ηλικία.<sup>104</sup> Η πιθανότερη εξήγηση για αυτό το γεγονός είναι η μακρότερη σε διάρκεια έκθεση κατά τη διάρκεια της ζωής στις προστατευτικές επιδράσεις των ενδογενών οιστρογόνων, ιδίως κατά την περίοδο απόκτησης της μέγιστης οστικής πυκνότητας. Αντίστροφα, η καθυστέρηση εμμηναρχής σχετίζεται με οστεοπόρωση, καθώς ανασκοπήσεις οι οποίες περιλαμβάνουν και προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δείχνουν ότι όσες είχαν πρώτη φορά έμμηνο ρύση σε μεγαλύτερη ηλικία είχαν και μικρότερη οστική πυκνότητα και μεγαλύτερο κίνδυνο για οστικά κατάγματα.<sup>105</sup>

**Πίνακας 3 : Συνοπτικός πίνακας επιπτώσεων πρώιμης και καθυστερημένης εμμηναρχής**

<i>ΠΡΩΙΜΗ ΕΜΜΗΝΑΡΧΗ</i>	<i>ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ</i>
ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ
ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΟΧΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ	
ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ	
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ	
ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΟ

Όσον αφορά στον Ελλαδικό χώρο, ορισμένες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια σε σχέση με τα στάδια σεξουαλικής ανάπτυξης, την ηλικία θηλαρχής και εμμηναρχής των κοριτσιών. Σε μία προοπτική μελέτη κοορτής που δημοσιεύτηκε το 2008, βρέθηκε ότι η διάμεσος της κατανομής του σταδίου B2 ήταν τα 10 έτη. Επίσης, όσον αφορά στα χαρακτηριστικά αύξησης, φαίνεται ότι τα κορίτσια με πρόωμη έναρξη ήβης έχουν την τάση να είναι ψηλότερα και να έχουν πιο μεγάλο ποσοστό σωματικού λίπους από αυτά που μπαίνουν στην εφηβεία αργότερα. Στην ίδια μελέτη του 2007, βρέθηκε ότι η ηλικία εμμηναρχής των παχύσαρκων κοριτσιών ήταν τα 11,73 έτη, των κανονικών 12,29 έτη και των λιποβαρών 12,42 έτη ( $p < 0.001$ ).<sup>106</sup> Δεδομένα από παλαιότερες έρευνες κατέδειξαν ότι το αυξημένο ύψος και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος BMI επιταχύνουν την πραγμάτωση της εμμηναρχής, όπως επίσης και μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ύψους με την ηλικία εμμηναρχής.<sup>107</sup> Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 1996, η μέση ηλικία εμμηναρχής στα κορίτσια ήταν τα 12,27 έτη και τα 13,06 έτη για τις μητέρες τους, ενώ δεδομένα από το 2006 δείχνουν ότι υπάρχει μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ηλικίας εμμηναρχής κοριτσιών και ηλικίας εμμηναρχής των μητέρων τους με τη μέση ηλικία εμμηναρχής να είναι τα 12,29 έτη και των μητέρων τους τα 13,02 έτη.<sup>108</sup>

Αναδεικνύεται έτσι ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τις πρόσφατες τάσεις της ηλικίας θηλαρχής και εμμηναρχής και τις συσχετίσεις τους με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους από τον ελληνικό πληθυσμό κοριτσιών και για να το ερευνήσουμε, σχεδιάσαμε αυτή τη μελέτη.

## 5.2 ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η συσχέτιση πρόσφατων δεδομένων των σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους.

Κύριος στόχος ήταν η ανάδειξη ή μη συσχέτισης της ηλικίας εμμηναρχής με το BMI καθώς επίσης και με το βάρος γέννησης.

Βασική ερευνητική υπόθεση ήταν ότι το BMI στην αρχή της ήβης (θηλαρχή/εφηβαρχή) δε συσχετίζεται με την ηλικία εμμηναρχής. Υπάρχει συσχέτιση BMI στην αρχή της ήβης με την ηλικία εμμηναρχής; Κατά συνέχεια αυτού, σχετίζεται το BMI με την πρώιμη θηλαρχή ;

**Δευτερεύοντες σκοποί είναι:**

- ✓ Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ηλικίας θηλαρχής/εφηβαρχής και βάρους γέννησης
- ✓ Η περιγραφή της ηλικίας θηλαρχής, εφηβαρχής και εμμηναρχής
- ✓ Η συσχέτιση της διάρκειας σεξουαλικής ωρίμανσης με την ηλικία θηλαρχής/εφηβαρχής και το βάρος γέννησης.
- ✓ Η διερεύνηση και περιγραφή της κατανομής των επιπέδων ορμονών στην περίοδο περίξ της θηλαρχής, εφηβαρχής και εμμηναρχής.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ο τύπος μελέτης που πραγματοποιήθηκε είναι παρατήρησης - αναδρομική. Κατά την έναρξη της μελέτης και άμεσα μετά τη συγγραφή και κατάθεση του ερευνητικού πρωτοκόλλου στο Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», έγινε αναδρομική συλλογή δεδομένων από την κύρια ερευνήτρια από φακέλους κοριτσιών που έχουν επισκεφτεί το Ειδικό Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής στο Νοσοκομείο Παίδων « Η Αγία Σοφία» κατά την περίοδο 1/1/2016 μέχρι και 31/12/20. Η συλλογή και διαχείριση των δεδομένων σε κάθε στάδιο πραγματοποιήθηκε με ανωνυμία και εμπιστευτικότητα, χωρίς να υπάρχουν περιθώρια ταυτοποίησης των ατόμων.

Ο τρόπος επιλογής δείγματος έγινε βάσει ύπαρξης δεδομένων σε αρχεία ιατρικών φακέλων, γνωρίζοντας τους παρελκόμενους περιορισμούς από μη αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού και λαμβάνοντάς τους υπόψιν στην ερμηνεία των τελικών συμπερασμάτων. Ο πληθυσμός της μελέτης υπολογίστηκε σε 400 έφηβες περίπου.

### Κριτήρια εισόδου:

1. κορίτσια που επισκέφτηκαν το Ειδικό Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής από 1/1/2016 μέχρι και 31/12/2020 ( διάρκεια 5 έτη )
2. 6 - 18 ετών
3. καταγεγραμμένα στοιχεία θηλαρχής/ εφηβαρχής/ εμμηναρχής, καμπύλες αύξησης και βάρους γέννησης

### Κριτήρια αποκλεισμού

1. δεδομένα συμμετεχόντων κοριτσιών μεταγενέστερα σε αγωγή αναστολής ήβης.
2. Δεδομένα κοριτσιών με διαγνώσεις που επηρεάζουν την εξέλιξη της ήβης, όπως για παράδειγμα συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, υποθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης.

Τα δεδομένα τα οποία συλλέχθηκαν καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης από τους ιατρικούς φακέλους ασθενών περιλαμβάνουν :

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

Ατομικός αριθμός φακέλου

ημερομηνία γέννησης

ημερομηνία 1<sup>ης</sup> επίσκεψης

βάρος γέννησης

διάρκεια κύησης

χρονολογική ηλικία θηλαρχής και εφηβαρχής

ύψος και βάρος θηλαρχής/εφηβαρχής

BMI θηλαρχής – εφηβαρχής (3 - 6 μήνες πριν)

ηλικία εμμηναρχής

ύψος και βάρος εμμηναρχής

BMI εμμηναρχής (3 - 6 μήνες πριν)

διάστημα B2 – εφηβαρχής - εμμηναρχής

οστική ηλικία θηλαρχής – εφηβαρχής

ορμονολογικοί και βιοχημικοί δείκτες (6 μήνες πριν - 6 μήνες μετά την ηλικία θηλαρχής , εφηβαρχής και εμμηναρχής )

Παραθορμόνη	25(OH)vitD	Ασβέστιο
Φώσφορος	IGF-1	Κορτιζόλη
LH	FSH	Οιστραδιόλη
PRL	TSH	fT4
T4	Τεστοστερόνη	DHEA-S
DHEA	Δ4-ανδροστενδιόνη	17-OH-Progesterone
SHBG	Ινσουλίνη	Γλυκόζη
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	Ολική χοληστερόλη	Τριγλυκερίδια
HDL	LDL	Lpa

### Ορισμοί

Βάρος γέννησης = Βάρος γέννησης που έχει καταγραφεί από το βιβλιάριο υγείας

Μήκος σώματος = Μήκος σώματος που έχει καταγραφεί από το βιβλιάριο υγείας

Περίμετρος κεφαλής = Περίμετρος κεφαλής που έχει καταγραφεί από το βιβλιάριο υγείας

Διάρκεια κύησης = Διάρκεια κύησης που έχει καταγραφεί από το βιβλιάριο υγείας

Θηλαρχή / Εφηβαρχή = Στάδιο κατά Tanner 2 (που αναφέρεται από τη μητέρα η έναρξη ανάπτυξης μαστών / τρίχωσης εφηβαίου ή καταγεγραμμένη σε κλινική εξέταση από ιατρό του κέντρου κατά την επίσκεψη, επισκοπικά ή/και με ψηλάφηση)

Πρώιμη θηλαρχή = Ανάπτυξη μαζικού αδένου σε ηλικία μικρότερη των 8 ετών

Πρώιμη Εφηβαρχή = Ανάπτυξη τρίχωσης εφηβαίου σε ηλικία μικρότερη των 8 ετών

Εμμηναρχή= Ηλικία που αναφέρει η μητέρα ή/και το κορίτσι ότι παρουσίασε για πρώτη φορά έμμηνο ρύση

Πρώιμη εμμηναρχή = Πρώτη εμμηνορρυσία σε ηλικία μικρότερη των 10 ετών

Καθυστερημένη εμμηναρχή = Πρώτη εμμηνορρυσία σε ηλικία μεγαλύτερη των 15 ετών

Τα σωματομετρικά στοιχεία, όπως το ύψος και το βάρος στην ηλικία θηλαρχής – εφηβαρχής καταγράφηκαν αναδρομικά από τον ιατρικό φάκελο και τις καμπύλες αύξησης. Το BMI υπολογίστηκε από τον καθιερωμένο τύπο, διαιρώντας το βάρος (σε κιλά) με το τετράγωνο το ύψους (σε μέτρα).

Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε από την κύρια ερευνήτρια με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS 25. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% κατά κανόνα ή όπως αλλιώς διευκρινίζεται κατά περίπτωση. Συνοπτικά, έγινε περιγραφική ανάλυση, μονοπαραγοντική ανάλυση, μοντέλα παλινδρόμησης και ανάλυση διασποράς

Όλες οι μεταβλητές περιγράφηκαν με μέτρα θέσης (μέση τιμή, διάμεσος) και μέτρα διασποράς (τυπική απόκλιση και IQR). Η περιγραφή των μεταβλητών που δημιουργήθηκαν (πρώιμη θηλαρχή- πρώιμη εμμηναρχή) με γράφημα πίτας. Όσον αφορά στη νέα μεταβλητή «αρχή της ήβης» δημιουργήθηκε ως στατιστική συνιστώσα της ηλικίας θηλαρχής και εφηβαρχής με στόχο να συμπεριληφθούν περισσότερες

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---

παρατηρήσεις και σκοπό να αποκτήσουμε μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και χρήση αυτής στην στατιστική ανάλυση

Ο έλεγχος ύπαρξης γραμμικών συσχετίσεων μεταξύ συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε μέσω των δεικτών συνδιακύμανσης Pearson ή Spearman. Πιο συγκεκριμένα, ελέγχθηκε η συνδιακύμανση των κάτωθι μεταβλητών μεταξύ τους: Ηλικία έναρξης ήβης, Διάρκεια κύησης, Ηλικία εμμηναρχής, Βάρος γέννησης, Μεσοδιάστημα από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή, Ηλικία εφηβαρχής και BMI στην έναρξη της ήβης.

Ο έλεγχος ύπαρξης εξαρτήσεων όταν η εξαρτημένη μεταβλητή ήταν συνεχής πραγματοποιήθηκε μέσω απλής γραμμικής παλινδρόμησης. Πιο συγκεκριμένα, έγινε συσχέτιση της ηλικίας εμμηναρχής με το αντίστοιχο BMI στην ηλικία θηλαρχής – εφηβαρχής, δηλαδή με ανεξάρτητη μεταβλητή το BMI, ενώ εξαρτημένη την ηλικία εμμηναρχής. Πρόσθετα, έγινε συσχέτιση του μεσοδιαστήματος από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή με το BMI στην αρχή της ήβης, αλλά και του BMI στην αρχή της ήβης με την ηλικία έναρξης ήβης.

Ο έλεγχος ύπαρξης εξαρτήσεων όταν η εξαρτημένη μεταβλητή ήταν δίτιμη πραγματοποιήθηκε μέσω λογιστικής παλινδρόμησης. Χωρίστηκε το δείγμα σε 4 ομάδες πρώιμη ή όχι θηλαρχή και πρώιμη ή όχι εμμηναρχή και αναλύθηκε με απλή λογιστική παλινδρόμηση. (cutoff 8 έτη, 0= χωρίς πρώιμη θηλαρχή / 1= πρώιμη και αντίστοιχα cut-off 10 έτη) Ειδικότερα, χρησιμοποιήθηκαν σε μοντέλα απλής λογιστικής παλινδρόμησης για την πρώιμη εμμηναρχή και την πρώιμη θηλαρχή το BMI στην αρχή της ήβης και το βάρος γέννησης, ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Τέλος, έγινε απλή λογιστική παλινδρόμηση των επιπέδων λιπιδίων θηλαρχής αλλά και εμμηναρχής σε σχέση με την έκβαση πρώιμη εμμηναρχή.

Όσον αφορά στα επίπεδα ορμονών, έγινε περιγραφική ανάλυση των επιπέδων τους στην περίοδο περί της θηλαρχής, εφηβαρχής και εμμηναρχής και σύγκριση με μεθόδους Anova και Kruskal-Wallis

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 7.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Ο πληθυσμός της μελέτης είναι τα κορίτσια που επισκέφτηκαν το Ειδικό Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής του Νοσοκομείου Παιδών «Η Αγία Σοφία» από το 2016 μέχρι και το 2020. Το δείγμα συνίστατο σε 298 κορίτσια. Ακολουθεί η περιγραφική ανάλυση των μεταβλητών που καταγράφηκαν. Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα περιγραφικά μέτρα των σωματομετρικών και των ηλικιών-σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια και διχοτομείται ανάλογα με το αν ακολουθείται ή όχι η κανονική κατανομή.

Πίνακας 4: Περιγραφικά μέτρα σωματομετρικών και ηλικιών - σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης

Μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή	Τιμές στο σύνολο δείγματος
Βάρος γέννησης (g)	3050.00 (610.00)
Μήκος σώματος γέννησης (cm)	50.00 (2.00)
Περίμετρος κεφαλής γέννησης (cm)	34.00 (1.50)
Διάρκεια κύησης (weeks)	38.00 (2.00)
Ύψος σώματος στην αρχή της ήβης (cm)	135.00 (11.00)
Ηλικία θηλαρχής (years)	9.00 (2.05)
Ηλικία εμμηναρχής (years)	12.00 (1.59)
Μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή	
Βάρος σώματος στην αρχή της ήβης (kg)*	34.80 ± 8.37
BMI στην αρχή της ήβης (kg/m <sup>2</sup> )*	18.90 ± 3.35
Ηλικία εφηβαρχής (years)*	8.97 ± 1.95
Ηλικία έναρξης ήβης (years)*	8.93 ± 1.88
Οστική ηλικία στη θηλαρχή (years)*	9.48 ± 1.28

“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Οστική ηλικία στην εφηβarchή (years)*	9.65 ± 1.29
Ύψος σώματος στην ηλικία εμμηναρχής (cm)*	154.39 ± 7.46
Βάρος σώματος στην ηλικία εμμηναρχής (kg)*	49.60 ± 10.03
BMI στην ηλικία εμμηναρχής (kg/m <sup>2</sup> )*	20.99 ± 3.44
Μεταβολή ύψους σώματος από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή (cm)*	19.17 ± 3.41
Μεσοδιάστημα από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή (years)*	1.99 ± 1.05
<i>g; grams, cm; centimeters, kg; kilograms, m; meters, BMI; body mass index. Τιμές αναφέρονται ως διάμεσος (interquartile rage - IQR) ή ως *μέσος ± Τυπική απόκλιση (standard deviation- SD).</i>	

### Βάρος γέννησης

Όσον αφορά στο βάρος γέννησης, διάμεσος τιμή της μεταβλητής ήταν τα 3050 γραμμάρια με IQR 610.

### Μήκος σώματος γέννησης

Όσον αφορά στο μήκος σώματος γέννησης, διάμεσος τιμή της μεταβλητής ήταν τα 50cm με IQR 2.

### Περίμετρος κεφαλής γέννησης

Όσον αφορά στην περίμετρο κεφαλής γέννησης, διάμεσος τιμή της μεταβλητής ήταν τα 34cm με IQR 1.5.

### Διάρκεια κύησης

Όσον αφορά στη διάρκεια κύησης, διάμεσος τιμή της μεταβλητής ήταν οι 38 εβδομάδες με IQR 2.



### **Ύψος σώματος στην αρχή της ήβης**

Όσον αφορά στο ύψος σώματος στην αρχή της ήβης, διάμεσος τιμή της μεταβλητής ήταν τα 135cm με IQR 11.

### **Ηλικία θηλαρχής**

Όσον αφορά στην ηλικία θηλαρχής, διάμεσος τιμή της μεταβλητής ήταν τα 9 έτη με IQR 2.05.

### **Ηλικία εμμηναρχής**

Όσον αφορά στην ηλικία εμμηναρχής, διάμεσος τιμή της μεταβλητής ήταν τα 12 έτη με IQR 1.59.

### **Βάρος σώματος στην αρχή της ήβης**

Όσον αφορά στο βάρος σώματος των κοριτσιών στην αρχή της ήβης, υπολογίστηκε μέση τιμή της μεταβλητής 34.8kg με SD 8.37.

### **BMI στην αρχή της ήβης**

Όσον αφορά στο BMI των κοριτσιών στην αρχή της ήβης, υπολογίστηκε μέση τιμή της μεταβλητής 18.9 kg/m<sup>2</sup> με SD 3.35.

### **Ηλικία εφηβαρχής**

Όσον αφορά στην ηλικία εφηβαρχής, υπολογίστηκε μέση τιμή της μεταβλητής 8.97 έτη με SD 1.95.

### **Ηλικία έναρξης ήβης**

Όσον αφορά στην ηλικία έναρξης ήβης, υπολογίστηκε μέση τιμή της μεταβλητής 8.93 έτη με SD 1.88.

### **Οστική ηλικία στη θηλαρχή**

Όσον αφορά στην οστική ηλικία θηλαρχής στα κορίτσια, υπολογίστηκε μέση τιμή της μεταβλητής 9.48 έτη με SD 1.28.

### **Οστική ηλικία στην εφηβαραχή**

Όσον αφορά στην οστική ηλικία εφηβαραχής στα κορίτσια, υπολογίστηκε μέση τιμή της μεταβλητής 9.65 έτη με SD 1.29.

### **Ύψος σώματος στην ηλικία εμμηναρχής**

Όσον αφορά στο ύψος σώματος στην ηλικία εμμηναρχής στα κορίτσια, υπολογίστηκε μέση τιμή της μεταβλητής 154.39cm με SD 7.46.

### **Βάρος σώματος στην ηλικία εμμηναρχής**

Όσον αφορά στο βάρος σώματος στην ηλικία εμμηναρχής στα κορίτσια, υπολογίστηκε μέση τιμή της μεταβλητής 49.6kg με SD 10.03.

### **BMI στην ηλικία εμμηναρχής**

Όσον αφορά στο BMI στην ηλικία εμμηναρχής στα κορίτσια, υπολογίστηκε μέση τιμή της μεταβλητής 20.99 kg/m<sup>2</sup> με SD 3.44.

### **Μεταβολή ύψους σώματος από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή**

Όσον αφορά στη μεταβολή του ύψους σώματος από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή στα κορίτσια, υπολογίστηκε μέση τιμή της μεταβλητής 19.17 cm με SD 3.41.

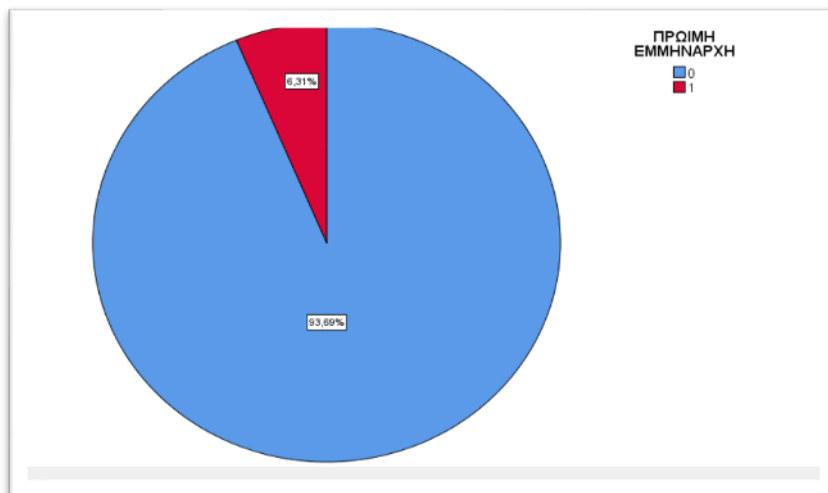
### **Μεσοδιάστημα από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή**

Όσον αφορά μεσοδιάστημα από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή στα κορίτσια, υπολογίστηκε μέση τιμή της μεταβλητής 1.99 έτη με SD 1.05.

### **Πρώιμη Εμμηναρχή και Πρώιμη Θηλαρχή**

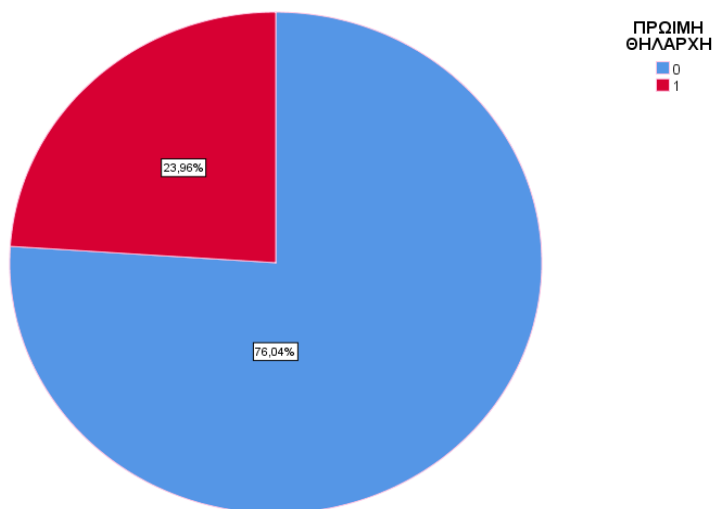
Βάσει των κάτωθι διαγραμμάτων παρατηρούμε πως ανευρέθηκε ποσοστό **6,31%** επί του συνόλου το οποίο παρουσίασε **πρώιμη εμμηναρχή** με όριο κατώφλι τα 10 έτη.

Σχήμα 1: Επιπολασμός πρώιμης εμμηναρχής



Βάσει των κάτωθι διαγραμμάτων παρατηρούμε πως ανευρέθηκε ποσοστό **23,96 %** επί του συνόλου το οποίο παρουσίασε **πρώιμη θηλαρχή** με όριο κατώφλι τα 8 έτη.

Σχήμα 2: Επιπολασμός πρώιμης θηλαρχής



## 7.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ- ΣΥΝΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ

Στη συνέχεια, περιγράφονται οι συσχετισμοί που ελέγχθηκαν χρησιμοποιώντας τους συντελεστές συσχέτισης - συνδιακύμανσης Pearson και Spearman που χρησιμοποιούνται για συσχέτιση ποσοτικής με ποσοτική μεταβλητή. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 8.

**Πίνακας 5: Συσχετίσεις-συνδιακυμάνσεις**

Συσχετισμός (p-value)	Ηλικία έναρξης ήβης	Διάρκεια κύησης	Ηλικία εμμηναρχής	Βάρος γέννησης	Μεσοδιάστημα από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή	Ηλικία εφηβαρχής	BMI στην αρχή της ήβης
Ηλικία έναρξης ήβης	1						
Διάρκεια κύησης	-0.093	1					
Ηλικία εμμηναρχής	0.832***	0.143	1				
Βάρος γέννησης	-0.146	0.572***	0.003	1			
Μεσοδιάστημα από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή	-0.254†	0.031	0.330	0.226	1		
Ηλικία εφηβαρχής	0.817***	-0.067	0.861***	-0.097	-0.159	1	
BMI στην αρχή της ήβης	-0.003†	0.061	-0.167	0.334**	0.384†	0.052	1

*BMI; body mass index.  
Τιμές παρουσιάζονται ως Spearman correlation ή ως †Pearson correlation coefficient.  
\*\*\*p<0.001, \*\*p<0.01*

### Βάρος γέννησης- BMI στην αρχή της ήβης

Το βάρος γέννησης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε να έχει **ασθενώς ισχυρή θετική** συσχέτιση με το BMI στην αρχή της ήβης. ( $r = 0.334$ ,  $p\text{-value} < 0.01$ )

### Διάρκεια κύησης- Βάρος γέννησης

Η διάρκεια κύησης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε να έχει **μετρίως ισχυρή θετική** συσχέτιση με το βάρος γέννησης ( $r = 0.572$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ )

### **Ηλικία έναρξης ήβης- Ηλικία εμμηναρχής**

Η ηλικία έναρξης της ήβης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε να έχει **ισχυρά θετική** συσχέτιση με την ηλικία εμμηναρχής ( $r = 0.832$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ )

### **Ηλικία εμμηναρχής - Ηλικία εφηβαρχής**

Η ηλικία εμμηναρχής στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε να έχει **ισχυρά θετική** συσχέτιση με την ηλικία εφηβαρχής ( $r = 0.861$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ )

### **Ηλικία έναρξης ήβης- Ηλικία εφηβαρχής**

Η ηλικία έναρξης της ήβης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε να έχει **ισχυρά θετική** συσχέτιση με την ηλικία εφηβαρχής ( $r = 0.817$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ )

### **Ηλικία εμμηναρχή- BMI στην αρχή της ήβης**

Η ηλικία εμμηναρχής στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστη με το BMI στην αρχή της ήβης.

### **Ηλικία έναρξης ήβης- Διάρκεια κύησης**

Η ηλικία έναρξης της ήβης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστη με τη διάρκεια κύησης.

### **Ηλικία έναρξης ήβης- Βάρος γέννησης**

Η ηλικία έναρξης της ήβης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστη με το βάρος γέννησης.

### **Ηλικία έναρξης ήβης- Μεσοδιάστημα από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή**

Η ηλικία έναρξης της ήβης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστη με το μεσοδιάστημα από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή.

### **Ηλικία έναρξης ήβης- BMI στην αρχή της ήβης**

Η ηλικία έναρξης της ήβης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστη με το BMI στην αρχή της ήβης.

### **Διάρκεια κύησης- Ηλικία εμμηναρχής**

Η διάρκεια κύησης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστη με την ηλικία εμμηναρχής.

### **Διάρκεια κύησης- Μεσοδιάστημα από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή**

Η διάρκεια κύησης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστη με το μεσοδιάστημα από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή.

### **Διάρκεια κύησης- Ηλικία εφηβαρχής**

Η διάρκεια κύησης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστη με την ηλικία εφηβαρχής.

### **Διάρκεια κύησης- BMI στην αρχή της ήβης**

Η διάρκεια κύησης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστη με το BMI στην αρχή της ήβης.

### **Ηλικία εμμηναρχής - Βάρος γέννησης**

Η ηλικία εμμηναρχής στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστη με το βάρος γέννησης.

### **Ηλικία εμμηναρχής - Μεσοδιάστημα από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή**

Η ηλικία εμμηναρχής στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστη με το μεσοδιάστημα από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή.

### **Βάρος γέννησης- Μεσοδιάστημα από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή**

Το βάρος γέννησης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστο με το μεσοδιάστημα από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή.

### **Βάρος γέννησης- Ηλικία εφηβαρχής**

Το βάρος γέννησης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστο με την ηλικία εφηβαρχής.

### **Μεσοδιάστημα από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή- Ηλικία εφηβαρχής**

Το μεσοδιάστημα από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστο με την ηλικία εφηβαρχής.

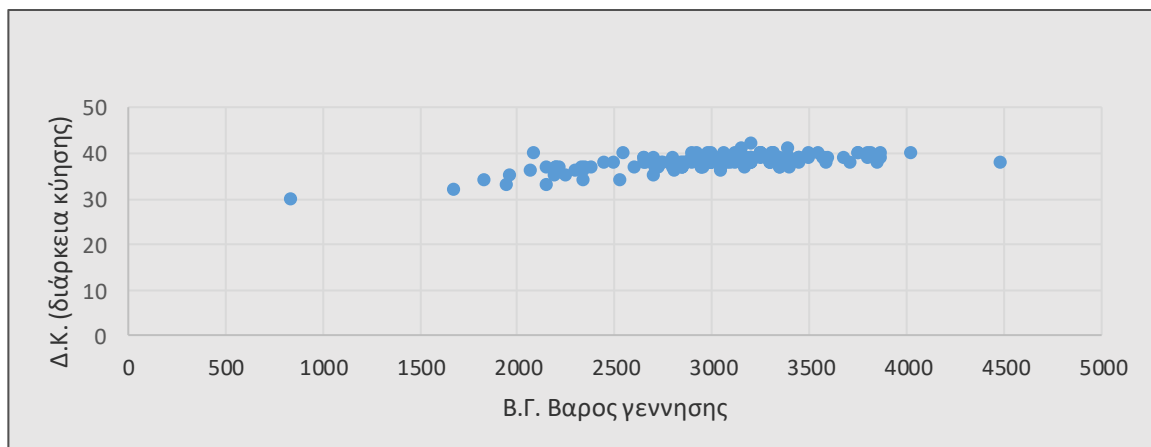
### **Μεσοδιάστημα από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή- BMI στην αρχή της ήβης**

Το μεσοδιάστημα από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστο με το BMI στην αρχή της ήβης.

### **Ηλικία εφηβαρχής- BMI στην αρχή της ήβης**

Η ηλικία εφηβαρχής στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε ασυσχέτιστο με το BMI στην αρχή της ήβης.

**Εικόνα 8: Στικτόγραμμα διάρκειας κύησης - Βάρους γέννηση**



## 7. 3 ΜΟΝΤΕΛΑ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

### Ερμηνεία των μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης

**Πίνακας 6: Γραμμική παλινδρόμηση ηλικίας έναρξης ήβης με BMI στην αρχή της ήβης**

Y = Ηλικία έναρξης ήβης	B	p-value
(Constant)	8,682	0,000
BMI στην αρχή της ήβης	0,016	0,744

Για μια μονάδα αύξησης του δείκτη μάζας σώματος των κοριτσιών στην ηλικία ήβης, η μέση ηλικία αρχής της ήβης αυξάνεται κατά 0.016 έτη. Η σχέση αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value=0.744).

**Πίνακας 7: Γραμμική παλινδρόμηση BMI στην αρχή της ήβης με το μεσοδιάστημα από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή**

Y= BMI στην αρχή της ήβης	B	p-value
(Constant)	20,614	0,005
Μεσοδιάστημα από έναρξη ήβης μέχρι εμμηναρχή	1,536	0,146

Για ένα έτος αύξησης του μεσοδιαστήματος από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή, ο δείκτης μάζας σώματος στην ηλικία έναρξης ήβης αυξάνεται κατά μέσο όρο 1,536. Η σχέση αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value=0.146).

**Πίνακας 8: Γραμμική παλινδρόμηση ηλικίας εμμηναρχής με BMI στην αρχή της ήβης**

Y = Ηλικία εμμηναρχής	B	p-value
(Constant)	11,890	0,003
BMI στην αρχή της ήβης	0,009	0,957

Για μια μονάδα αύξησης του δείκτη μάζας σώματος των κοριτσιών στην αρχή της ήβης, η μέση ηλικία εμμηναρχής αυξάνεται κατά 0.009 έτη. Η σχέση αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value=0.957).



## 7.4 ΜΟΝΤΕΛΑ ΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

### Ερμηνεία των μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης

Από τα παρακάτω μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης προκύπτουν τα εξής μη στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα:

**Πίνακας 9: Μοντέλο απλής λογιστικής παλινδρόμησης για την πρώιμη εμμηναρχή και την πρώιμη θηλαρχή**

Εξαρτημένη μεταβλητή: Πρώιμη εμμηναρχή	$\beta$	$p$	Odds Ratio (95 % CI)
BMI στην αρχή της ήβης	0.073	0.810	1.076 (0.592 - 1.957)
Βάρος γέννησης	0.001	0.602	1.000 (0.999 -1.001)
Εξαρτημένη μεταβλητή: Πρώιμη θηλαρχή	$\beta$	$p$	Odds Ratio (95 % CI)
BMI στην αρχή της ήβης	0.013	0.878	1.013 (0.860 - 1.193)
Βάρος γέννησης	0.001	0.206	1.001 (1.001 - 1.002)

*BMI; body mass index, CI; confidence interval*

Τα κορίτσια τα οποία είχαν πρώιμη εμμηναρχή έχουν αυξημένη πιθανότητα κατά 7% να έχουν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος στην αρχή της ήβης σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη εμμηναρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $p$ -value 0,81)

Τα κορίτσια τα οποία είχαν πρώιμη εμμηναρχή δεν έχουν αυξημένη πιθανότητα να έχουν μεγαλύτερο βάρος γέννησης σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη εμμηναρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $p$ - value 0.6).

Τα κορίτσια τα οποία είχαν πρώιμη θηλαρχή έχουν αυξημένη πιθανότητα κατά 1.3 % να έχουν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος στην αρχή της ήβης σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη εμμηναρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $p$ -value 0,88)

Τα κορίτσια τα οποία είχαν πρώιμη θηλαρχή έχουν αυξημένη πιθανότητα κατά 1% να έχουν μεγαλύτερο βάρος γέννησης σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη εμμηναρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $p$ - value 0.2).

**Πίνακας 10: Λογιστική παλινδρόμηση HDL – LDL- TGL- Ολικής χοληστερόλης θηλαρχής με πρώιμη εμμηναρχή**

Y = Πρώιμη εμμηναρχή			
	B	p-value	Exp(B)
HDL Θηλαρχής	0.028	0.602	1.029
LDL Θηλαρχής	0.009	0.737	1.009
TGL Θηλαρχής	-0.072	0.242	0.931
CHOL Θηλαρχής	0.010	0.715	1.010

Τα κορίτσια τα οποία είχαν πρώιμη εμμηναρχή έχουν αυξημένη πιθανότητα κατά 3 % να έχουν υψηλότερη τιμή HDL στη θηλαρχή σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη εμμηναρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value 0,6 ).

Τα κορίτσια τα οποία είχαν πρώιμη εμμηναρχή έχουν αυξημένη πιθανότητα κατά 1% να έχουν υψηλότερη τιμή LDL στη θηλαρχή σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη εμμηναρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value 0,74 ).

Τα κορίτσια τα οποία είχαν πρώιμη εμμηναρχή έχουν μειωμένη πιθανότητα κατά 7% να έχουν υψηλότερη τιμή TGL στη θηλαρχή σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη εμμηναρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value 0,24 ).

Τα κορίτσια με πρώιμη εμμηναρχή έχουν αυξημένη πιθανότητα κατά 1% να έχουν υψηλότερη τιμή ολικής χοληστερόλης στη θηλαρχή σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη εμμηναρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value 0,72 ).

**Πίνακας 11: Λογιστική παλινδρόμηση HDL – LDL- TGL- Ολικής χοληστερόλης εμμηναρχής με πρώιμη εμμηναρχή**

Y = Πρώιμη εμμηναρχή			
	B	p-value	Exp(B)
HDL Εμμηναρχής	0.044	0.198	1.045
LDL Εμμηναρχής	-0.017	0.493	0.984
TGL Εμμηναρχής	0.009	0.462	1.009
CHOL Εμμηναρχής	-0.027	0.176	0.973

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Τα κορίτσια τα οποία είχαν πρώιμη εμμηναρχή έχουν αυξημένη πιθανότητα κατά σχεδόν 5 % να έχουν υψηλότερη τιμή HDL στην εμμηναρχή σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη εμμηναρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value 0,2 ).

Τα κορίτσια τα οποία είχαν πρώιμη εμμηναρχή έχουν μειωμένη πιθανότητα κατά σχεδόν 2% να έχουν υψηλότερη τιμή LDL στην εμμηναρχή σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη εμμηναρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value 0,49 ).

Τα κορίτσια τα οποία είχαν πρώιμη εμμηναρχή έχουν αυξημένη πιθανότητα κατά σχεδόν 1% να έχουν υψηλότερη τιμή TGL στην εμμηναρχή σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη εμμηναρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value 0,46 ).

Τα κορίτσια τα οποία είχαν πρώιμη εμμηναρχή έχουν μειωμένη πιθανότητα κατά σχεδόν 3% να έχουν υψηλότερη τιμή ολικής χοληστερόλης στην εμμηναρχή σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη εμμηναρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value 0,18 ).

**Πίνακας 12: Λογιστική παλινδρόμηση βάρους γέννησης- BMI στην αρχή της ήβης με πρώιμη θηλαρχή**

Y = Πρώιμη θηλαρχή			
	B	p-value	Exp(B)
Βάρος γέννησης	0.001	0.135	1.001
BMI στην αρχή της ήβης	-0.117	0.332	0.89
<i>BMI; body mass index</i>			

Τα κορίτσια που είχαν πρώιμη θηλαρχή έχουν αυξημένη πιθανότητα κατά 0,1% να έχουν μεγαλύτερο βάρος γέννησης σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη θηλαρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value 0,14 ).

Τα κορίτσια τα οποία είχαν πρώιμη θηλαρχή έχουν μειωμένη πιθανότητα κατά σχεδόν 11% να έχουν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος στην αρχή της ήβης σε σχέση με τα κορίτσια που δεν είχαν πρώιμη θηλαρχή. Αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value 0,33).

## 7.5 ΑΝΑΛΥΣΗ ΟΡΜΟΝΩΝ ΜΕ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΑΝΟΝΑ ΚΑΙ KRUSKAL WALLIS

Οι διαφορές στη διακύμανση ορμονολογικών και βιοχημικών παραμέτρων πέριξ των ηλικιών θηλαρχής, εφηβαρχής και εμμηναρχής παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στις εξής παραμέτρους:

FSH ( $p < 0.001$ ), DHEA-S ( $p < 0.001$ ), τεστοστερόνη ( $p = 0.002$ ), 17OHPg ( $p = 0.049$ ), SHBG ( $p = 0.037$ ), ινσουλίνη ( $p = 0.001$ ) και φώσφορο ( $p = 0.003$ ). Η post-hoc ανάλυση κατέδειξε διαφορές στην εμμηναρχή vs. εφηβαρχή/θηλαρχή (χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου και SHBG στην εμμηναρχή vs. εφηβαρχή/θηλαρχή, σε αντιδιαστολή με τα υψηλότερα επίπεδα άλλων παραμέτρων στην εμμηναρχή vs. εφηβαρχή/θηλαρχή. Στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανευρέθηκαν, επίσης, στα IGF-1 ( $p = 0.029$ ), ολική χοληστερόλη ( $p = 0.004$ ), και ασβέστιο ( $p = 0.002$ ), με χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου και ολικής χοληστερόλης και υψηλότερα επίπεδα IGF-1 στην εμμηναρχή σε σχέση με τη θηλαρχή. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της FT4 ( $p = 0.011$ ) κυμαίνονταν σε χαμηλότερα επίπεδα στην εμμηναρχή σε σχέση με την εφηβαρχή.

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

**Πίνακας 13: Συνοπτική συγκριτική παρουσίαση επιπέδων βιοχημικών και ορμονολογικών παραμέτρων στις ηλικίες θηλαρχής, εφηβαρχής και εμμηναρχής**

Παράμετρος	Θηλαρχή	Εφηβαρχή	Εμμηναρχή	p
PTH (pg/ml)	34.95 (20.72)	59.40 (45.00)	42.90 (30.70)	0.176
25(OH)D (ng/ml)	25.00 (10.40)	23.20 (7.50)	22.90 (3.40)	0.100
Ca (mg/dl)	9.90 (0.36)	9.60 (0.80)	9.60 (0.60)	<b>0.002</b>
P (mg/dl)*	4.96 ± 0.40	5.11 ± 0.45	4.56 ± 0.71	<b>0.003</b>
IGF-1 (ng/ml)	176.00 (55.00)	183.25	358.00 (140.50)	<b>0.029</b>
Cortisol (µg/dl)	12.40 (5.15)	13.40 (5.82)	15.50 (6.90)	0.362
FSH (mIU/ml)	3.10 (4.23)	1.75 (2.88)	5.65 (3.14)	<b>&lt;0.001</b>
E2 (pg/ml)*	33.00 ± 13.84	27.50 ± 19.57	48.94 ± 27.65	0.214
PRL (ng/ml)	10.90 (10.72)	11.00 (13.44)	11.25 (8.42)	0.929
TSH (µIU/ml)	2.31 (1.72)	2.40 (1.41)	2.39 (1.52)	0.961
T3 (ng/ml)	1.56 (0.38)	1.74 (0.00)	1.29 (0.21)	0.403
ft4 (pmol/l)*	15.13 ± 2.11	16.48 ± 2.77	13.72 ± 3.76	<b>0.011</b>
Testosterone (ng/dl)	13.00 (21.00)	13.50 (14.50)	25.50 (31.00)	<b>0.002</b>
DHEA-S (µg/dl)	46.40 (51.90)	56.50 (49.70)	117.00 (112.50)	<b>&lt;0.001</b>
DHEA (ng/ml)	2.70 (0.80)	3.00 (0.70)	3.80 (2.50)	0.455
17OHPg (ng/ml)	0.93 (0.50)	0.68 (0.66)	1.11 (0.74)	<b>0.049</b>
SHBG (nmol/l)	70.30 (44.58)	71.30 (66.30)	52.60 (34.50)	<b>0.037</b>
Insulin (µIU/ml)	8.47 (4.97)	9.08 (4.46)	17.40 (15.05)	<b>0.001</b>
Glucose (mg/dl)	85.00 (9.00)	85.00 (8.50)	89.00 (13.00)	0.087
HbA1c (%)	5.30 (0.35)	5.30 (0.30)	5.25 (0.21)	0.828
Total Cholesterol (mg/dl)*	167.43 ± 22.15	168.49 ±	150.19 ± 29.21	<b>0.004</b>
Triglycerides (mg/dl)	60.00 (20.00)	60.00 (47.00)	65.00 (30.00)	0.852
HDL (mg/dl)*	62.56 ± 15.73	62.66 ± 14.54	57.78 ± 13.86	0.213
LDL (mg/dl)	89.00 (25.50)	94.00 (30.45)	79.00 (32.00)	0.262
Lpa (nmol/l)	8.20 (8.40)	8.37 (22.42)	73.50 (133.00)	0.592

*PTH; parathyroid hormone, 25(OH)D; 25-hydroxy-vitamin D, Ca; calcium, P; phosphate, IGF-1; insulin-like growth factor 1, FSH; follicle stimulation hormone, E2; estradiol, PRL; prolactin, TSH; thyroid-stimulating hormone, T3; triiodothyronine, ft4; free thyroxine, DHEA-S; dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA; dehydroepiandrosterone, 17OHPg; 17-hydroxyprogesterone, SHBG; sex hormone-binding globulin, HbA1c; glycated hemoglobin, HDL; high-density lipoprotein, LDL; low-density lipoprotein και Lpa; lipoprotein a.*

*Οι τιμές παρουσιάζονται ως διάμεσος (interquartile range) και με p-value Kruskal-Wallis test ή ως μέσος ± standard deviation με p-value ANOVA*

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 : ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### 8.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εφηβεία σηματοδοτεί το πέρας της παιδικής ηλικίας και αναμφίβολα αποτελεί μία περίοδο που τα άτομα υφίστανται πολλαπλές αλλαγές σε επίπεδα φυσιολογίας του σώματος και του νου, με τελικό στόχο να ωριμάσουν σεξουαλικά και να καταστούν γόνιμα για τη συνέχιση του είδους. Ο ΥΥΓ άξονας ελέγχει την ενήβωση και αναπαραγωγή και είναι αυστηρά ελεγχόμενος από ένα πολύπλοκο δίκτυο διεγερτικών και ανασταλτικών παραγόντων. Ο άξονας αυτός είναι ενεργός κατά την εμβρυική και πρώιμη βρεφική περίοδο και, εν συνεχεία, καταστέλλεται κατά την παιδική ηλικία μέχρι που η επανενεργοποίηση του συντονίζεται με την έναρξη της ενήβωσης.<sup>21</sup>

Τα θήλεα βιώνουν τη διαδικασία της ενήβωσης κατά την περίοδο 8-13 ετών. Τα γεγονότα που ορίζουν αυτή την αλληλουχία συνίστανται σε: θηλαρχή, εφηβαρχή, επιτάχυνση της κατά μήκος αύξησης και, τέλος, εμμηναρχή, η οποία συνήθως συμβαίνει 2- 2,5 έτη μετά τη θηλαρχή.<sup>7</sup> Στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώνεται αυτό το στοιχείο αφού η διάμεσος ηλικία θηλαρχής βρέθηκε 9 έτη και η διάμεσος ηλικία εμμηναρχής 12 έτη , ενώ το στατιστικώς υπολογισμένο διάστημα από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή ήταν κατά μέσο όρο 1,99 έτη.

### 8.2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

#### 8.2.1 Ηλικία Εμμηναρχής

Η ηλικία εμμηναρχής μπορεί να καθοριστεί με ποικίλες μεθόδους σε μία ερευνητική μελέτη, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν τη status quo, την αναδρομική καταγραφή και την προοπτική καταγραφή. Ακόμη, δύναται να εκμαιευτεί από έναν γονιό ή τον έφηβο ή να ενθυμηθεί από έναν ενήλικο πλέον. Πολυάριθμοι ερευνητές έχουν μελετήσει την ακρίβεια στην από μνήμης δήλωση της ηλικίας εμμηναρχής και έχουν βρει ότι αποτελεί μία ικανοποιητική μέθοδο καταγραφής αυτής της παραμέτρου, με την αξιοπιστία να αυξάνεται όσο μικραίνει το διάστημα καταγραφής από την πραγματική εμμηναρχή.<sup>109,110</sup>

Στη δική μας μελέτη και όσον αφορά στην ηλικία εμμηναρχής, η παράμετρος καταγράφηκε αναδρομικά, στοιχείο το οποίο προέκυψε είτε από το γονιό είτε από το ίδιο το κορίτσι και βρέθηκε διάμεσος 12 έτη (IQR 1.59). Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 70 ετών, έχει παρατηρηθεί μία πτώση στην ηλικία εμμηναρχής, η οποία όμως είναι μικρότερη από την πτώση στην ηλικία θηλαρχής. Δηλαδή, τα κορίτσια βιώνουν ενωρίτερα εμμηναρχή σήμερα σε σχέση με το προηγούμενο μισό του αιώνα, αλλά το πιο αξιοσημείωτο είναι πως βιώνουν ακόμη ενωρίτερα θηλαρχή.

Σε μία συστηματική ανασκόπηση του 2014 των Yermachenko A, Dvornyk V. με τίτλο «Nongenetic determinants of age at menarche» φαίνεται να επιβεβαιώνεται η τάση ενωρίτερα εμμηναρχής.<sup>25</sup> Για τις γυναίκες Καυκάσιας φυλής από ποικίλα εθνικά μοντέλα αναφέρεται πως η τρέχουσα ηλικία εμμηναρχής κυμαίνεται από 11,96 ως 12,93 έτη.<sup>25</sup> Γυναίκες από τη Νότια Ευρώπη παρουσιάζουν εμμηναρχή νωρίτερα σε σχέση με αυτές από το βορειότερο τμήμα της ηπείρου.<sup>25</sup>

Πολύ χαρακτηριστικά σε δημοσίευση του 2020 του Martinez GM., με τίτλο « Trends and Patterns in Menarche in the United States» με αναφορά σε αμερικανικό πληθυσμό για την 5ετία 2013-2017 σε σχέση με το 1995, καταγράφεται περαιτέρω μείωση στη διάμεση ηλικία εμμηναρχής από τα 12,1 έτη σε 11,9 έτη<sup>26</sup>, στοιχείο το οποίο ταυτίζεται με τα περιγραφικά ευρήματα της παρούσας μελέτης από το Ειδικό Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», αφού η διάμεσος ηλικία εμμηναρχής αποτυπώθηκε στα 12 έτη. Αντίστοιχα είναι τα ευρήματα από μελέτη του 2019 της Ana Pereira και συνεργατών από τη Χιλή, οι οποίοι βρήκαν μέση ηλικία εμμηναρχής τα 11,9 έτη και μέση ηλικία θηλαρχής τα 9,2 έτη.<sup>111</sup> Αυτή η συνάφεια των τιμών μπορεί να συνεισφέρει στην υπόθεση πως ο σύγχρονος ελληνικός τρόπος ζωής με την υπερκάλυψη των ενεργειακών και βιοτικών αναγκών συμβαδίζει με τα διεθνή δεδομένα διαβίωσης του δυτικού κόσμου.

Στην ίδια κατεύθυνση με τα ανωτέρω στοιχεία λειτουργεί και η ανάλυση των δεδομένων που δημοσιεύτηκαν από τους Le-Ha, C., L. J. Beilin, S. Burrows, R. C. Huang, M. Hickey, T. A. Mori, and R. J. Hart. από μελέτη του 2018 με τίτλο «Age at Menarche and Childhood Body Mass Index as Predictors of Cardio-Metabolic Risk in Young Adulthood: A Prospective Cohort Study», οι οποίοι βρήκαν πως η ηλικία εμμηναρχής ήταν τα 12,7 έτη (SD 1.1).<sup>112</sup>



Παλαιότερη μελέτη του 2014 από τους Cabrera, S. M., G. M. Bright, J. W. Frane, S. L. Blethen, and P. A. Lee. που δημοσιεύτηκε με τίτλο «Age of Thelarche and Menarche in Contemporary Us Females: A Cross-Sectional Analysis» κατέδειξε πως η μέση ηλικία εμμηναρχής ήταν τα 12,8 έτη για τις γυναίκες Καυκάσιας φυλής, με τις γυναίκες αφροαμερικανικής καταγωγής να παρουσιάζουν ενωρίτερα μέση εμμηναρχή κατά 0,6 έτη, δηλαδή σε ηλικία 12,2 έτη.<sup>113</sup>

Όσον αφορά στον ελληνικό πληθυσμό των εφήβων, υπάρχουν ενδείξεις πως ακολουθούνται οι τάσεις που παρατηρούνται και παγκόσμια . Πιο συγκεκριμένα , από δημοσίευση του Παπαδημητρίου και συνεργατών στο περιοδικό Hormones το 2002 με τίτλο «Secular growth changes in the Hellenic population in the twentieth century» υποστηρίζεται πως το 1979 οι Δάκου και Βουτετάκης βρήκαν τη μέση ηλικία εμμηναρχής των κοριτσιών που διέμεναν Αθήνα να είναι τα 12,5 έτη. Σε παρόμοια χρονική περίοδο οι Μαντζαγριώτης - Μειμαρίδης σε έρευνα από εθνικό δείγμα βρήκαν διάμεσο ηλικία εμμηναρχής 12,59 έτη. Το 1996 ο Παπαδημητρίου με τους συνεργάτες του βρήκαν μέση ηλικία εμμηναρχής σε κορίτσια σχολικής ηλικίας που διέμεναν στην Αθήνα τα 12,27 έτη, με διάμεσο τα 12,1 έτη.<sup>90,106,114-117</sup>

Όλα τα ανωτέρω δεδομένα από τον Ελληνικό πληθυσμό έρχονται να επιβεβαιώσουν πως υπάρχει μία διαχρονική πτωτική εξέλιξη της ηλικίας εμμηναρχής και στην Ελλάδα, που συμβαδίζει με τις διεθνείς τάσεις. Δεδομένου πως η ηλικία εμμηναρχής συσχετίζεται με πληθώρα ανεπιθύμητων συμβαμάτων στην ενήλικη ζωή, θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω αφενός για ποιους λόγους έχει μειωθεί η ηλικία εμμηναρχής <sup>106,116,117</sup> και αφετέρου να μελετηθεί διεξοδικά και προοπτικά η παρουσία δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία της γυναίκας .

## 8.2.2 Ηλικία Θηλαρχής

Ανάλυση των δεδομένων από τους Le-Ha, C., L. J. Beilin, S. Burrows, R. C. Huang, M. Hickey, T. A. Mori, and R. J. Hart. σε δημοσίευση προοπτικής μελέτης από το 2018 με τίτλο "Age at Menarche and Childhood Body Mass Index as Predictors of Cardio-Metabolic Risk in Young Adulthood: A Prospective Cohort Study " δείχνει πως η ηλικία θηλαρχής ήταν τα 10,4 έτη με 95% διάστημα αξιοπιστίας τα 9,23 - 11,58 έτη.<sup>112</sup> Αντίστοιχα, μελέτη του 2014 από τους Cabrera, S. M., G. M. Bright, J. W. Frane, S. L. Blethen, and P. A. Lee. που δημοσιεύτηκε με τίτλο «Age of Thelarche and Menarche in

Contemporary Us Females: A Cross-Sectional Analysis» κατέδειξε πως η μέση ηλικία θηλαρχής ήταν τα 9,7 έτη.<sup>113</sup> Αντίστοιχα, από τα δεδομένα που προέκυψαν από το Ειδικό Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» υπολογίστηκε διάμεσος ηλικία θηλαρχής τα 9 έτη (IQR 2.05). Από πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση με μετα-ανάλυση διεθνών δεδομένων φαίνεται πως η ηλικία θηλαρχής παρουσιάζει πτώση 0,24 έτη, δηλαδή σχεδόν 3 μήνες, για κάθε δεκαετία από το 1977 μέχρι το 2013.<sup>31</sup>

Το φαινόμενο της πρωιμότερης θηλαρχής τα τελευταία 40 χρόνια έχει περιγραφεί από πολλές μελέτες στις Η.Π.Α. Χαρακτηριστικά, η μελέτη NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Study), η οποία πραγματοποιήθηκε σε επίπεδο πληθυσμού μεταξύ 1988-1994, βρήκε ότι η διάμεσος θηλαρχή σε Καυκάσιες ήταν τα 10,4 έτη<sup>27</sup>, σαφώς νωρίτερα απ’ ότι προηγούμενες καταγραφές<sup>24</sup>. Παρομοίως, την ίδια περίοδο, από τη μελέτη PROS (Pediatric Research in Office Settings) καταγράφηκε ως διάμεσος ηλικία θηλαρχής σε καυκάσιες τα 10 έτη.<sup>28</sup> Ακόμα πιο πρόσφατες έρευνες, έχουν καταδείξει μία συνέχιση αυτού του φαινομένου, ότι όλο και μεγαλύτερο ποσοστό των κοριτσιών 7-8 ετών στις Η.Π.Α χαρακτηρίζονται από έναρξη ήβης και στάδιο B2<sup>29</sup>, όπως επίσης και στην Ευρώπη, συγκεκριμένα στη Δανία, όπου βρέθηκε μία πτώση της ηλικίας θηλαρχής κατά 1 έτος μέσα σε μία 15ετία.<sup>30</sup>

### 8.2.3 «Κριτικό Βάρος» Εμμηναρχής

Η ιστορική πρόταση της Frisch το 1970 σε σχέση με την ύπαρξη μιας κριτικής τιμής - κατώφλι για την επίτευξη της πρώτης εμμηνορρυσίας, η οποία βασίστηκε στην παρατήρηση πως γυναίκες μετά από μεγάλη απώλεια βάρους, χάνουν την αναπαραγωγική τους ικανότητα, ερμηνεύεται εν μέρει σήμερα με νεότερα δεδομένα με βάση τη σωματική σύνθεση και τα ποσοστά λίπους.<sup>53</sup> Σε αυτή την κατεύθυνση και παρά το γεγονός ότι δεν έχει αποδειχτεί ολοκληρωτικά εκείνη η υπόθεση, το κατώφλι των 48 περίπου κιλών που πρότεινε τότε η ερευνήτρια συνάδει με το μέσο βάρος στην ηλικία εμμηναρχής που καταγράφηκε από δεδομένα ιατρικών φακέλων στην παρούσα μελέτη, αφού η μέση τιμή (mean) της μεταβλητής ηλικία εμμηναρχής ήταν τα 49,6 κιλά με τυπική απόκλιση (standard deviation) 10,03, ενώ η διάμεσος (median) 47 κιλά. Παρά τις πολλαπλές έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με αυτό το θέμα, η υπόθεση -

μοντέλο Frisch παραμένει αμφιλεγόμενη, μερικώς λόγω έλλειψης αποκλειστικού μοριακού μηχανισμού που σηματοδοτεί την επάρκεια του λιπώδους ιστού επαρκεί για τη διαδικασία της αναπαραγωγής.

Ωστόσο, η ανακάλυψη της λεπτίνης οδήγησε στην πεποίθηση πως αυτή η ορμόνη μπορεί να αναπαριστά το υπεύθυνο μοριακό μονοπάτι. Ο Matkovic και οι συνεργάτες του μελέτησαν κορίτσια στην εφηβική περίοδο για 4 χρόνια και ερεύνησαν τους συσχετισμούς μεταξύ λεπτίνης και ηλικίας εμμηναρχής με τη σωματική σύνθεση.<sup>58</sup> Το συμπέρασμά τους ήταν πως για να επιτευχθεί η πρώτη εμμηνορρυσία θα πρέπει να επιτευχθεί ένα ελάχιστο όριο στα επίπεδα της λεπτίνης, ως αντανάκλαση επάρκειας λιπώδους ιστού<sup>118</sup>

#### **8.2.4 Συσχετισμός βάρους γέννησης-διάρκειας κύησης με στάδια σεξουαλικής ωρίμανσης**

Όσον αφορά στο βάρος γέννησης, ανευρέθηκε διάμεσος τιμή 3050g (IQR 610). Το βάρος γέννησης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε να έχει ασθενώς ισχυρή θετική συσχέτιση με την ηλικία εφηβιαρχής ( $r = 0.334$ ,  $p\text{-value} < 0.01$ ) ενώ η διάρκεια κύησης έχει μετρίως ισχυρή θετική συσχέτιση με το βάρος γέννησης ( $r = 0.572$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ ) Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα έχει φανεί και από άλλες μελέτες πως το σωματικό βάρος στη γέννηση και το πρότυπο ανάπτυξης στην παιδική ηλικία έχουν συσχετιστεί με την ηλικία αδρεναρχής, η οποία συχνά μπορεί να προηγείται και 2 έτη της έναρξης της ήβης.<sup>78</sup> Παρά το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη δεν αναδείχτηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του βάρους γέννησης ή της διάρκειας κύησης με την ηλικία εμμηναρχής, βάσει διεθνούς βιβλιογραφίας της τελευταίας 20ετίας, το βάρος γέννησης ως δείκτης προγεννητικής ανάπτυξης έχει συσχετιστεί με την ενωρίς ήβη<sup>75,76</sup> Σε μελέτη του 2013 από τους D'Aloisio AA και συνεργάτες. με τίτλο «Prenatal and infant exposures and age at menarche», καταδείχτηκε πως η πρώιμη εμμηναρχή σχετίζεται με την παρουσία στο ιστορικό χαμηλού βάρους γέννησης.<sup>77</sup>

Λίγο παλαιότερα, το 2007 σε προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Sloboda DM, Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Hickey M. σχετικά με την επίδραση της προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης και την ηλικία εμμηναρχής αναφέρεται πως τόσο τα νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης όσο και το BMI της παιδικής ηλικίας,

χρησιμοποιώντας ως σημείο αναφοράς τα 8 έτη, σχετίζονται με την ηλικία εμμηναρχής.<sup>119</sup> Πιο συγκεκριμένα, απέδειξαν πως η εμμηναρχή συμβαίνει νωρίτερα σε κορίτσια με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης αλλά και υψηλότερο BMI προεφηβικά, στην ηλικία των 8 ετών. Κατέδειξαν, δηλαδή, για πρώτη φορά πως και το βάρος γέννησης και η πρόσληψη βάρους κατά την παιδική ηλικία συσχετίζονται με την ηλικία εμμηναρχής και μάλιστα λειτουργούν προσθετικά. Η προγεννητική πρόσληψη βάρους που εκφράζεται με τον όρο της ενδομήτριας αύξησης, αλλά και η συνεπακόλουθη αύξηση του βάρους μέχρι και την ηλικία των 8 ετών φάνηκε να έχουν αντίθετες επιδράσεις στο χρονικό προσδιορισμό της εμμηναρχής. Άλλωστε, είναι γνωστό πως αυτός ο συνδυασμός χαμηλού βάρους γέννησης με επιτάχυνση της εξωμήτριας αύξησης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο όψιμης νοσηρότητας στην ενήλικη ζωή, όπως σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, υπέρταση και καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>36,120</sup>

Είναι πλέον αποδεκτό πως οι αρχικές παρατηρήσεις που είχαν γίνει σε σχέση με το βάρος γέννησης και το συνεπακόλουθο καρδιαγγειακό κίνδυνο, οι οποίες έχουν αποδειχτεί από πολυάριθμες μελέτες, δε συνδέονται με αιτιολογική τόσο σχέση όσο με συσχετισμούς που τους καθιστούν δείκτες των προσαρμογών που συμβαίνουν στην πρώιμη περίοδο της ζωής όσον αφορά στα αναπτυξιακά γεγονότα. Έχουν, έτσι, χρησιμοποιηθεί οι προοπτικές προεκτάσεις της life-history θεωρίας για να εξηγήσουν τη διασύνδεση της ανεπαρκούς ενδομήτριας πρόσληψης βάρους, της απότοκου επιτάχυνσης εξωμήτριας αύξησης με πρόσληψη βάρους και της ηλικίας εμμηναρχής.<sup>121</sup> Σε αυτή την κατεύθυνση έχει προταθεί πως η ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης και ανάπτυξης λόγω δυσμενών ενδομήτριων συνθηκών αποτελεί συνιστώσα της «στρατηγικής» που διέπει τη θεωρία της ιστορία της ζωής, βάσει της οποίας ο οργανισμός εν τη γενέσει του προοικονομεί μία μικρότερη περίοδο διαβίωσης και συνεπώς «επενδύει» λιγότερο στην ανάπτυξη.<sup>121</sup> Η ενωρίτερα εμμηναρχή σε αυτή την περίπτωση, ή εν γένει, η ενωρίτερα ενήβωση, μπορεί να είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης των προγεννητικών επιδράσεων με σκοπό την προώθηση της εμμηναρχής υπό μη ευνοϊκές συνθήκες. Έτσι, λοιπόν, η εμμηναρχή που εμφανίζεται σε μικρότερη ηλικίας δύναται να λειτουργεί ως δείκτης γεγονότων που έχουν συμβεί σε ένα πολύ πρώιμο στάδιο της ζωής και τα οποία ρυθμίζουν την αναπαραγωγική, ενδοκρινική και μεταβολική ανάπτυξη, που στη συνέχεια μπορεί να εκδηλωθούν ως σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, μεταβολικό σύνδρομο ή και κακοήθεια στο μαστό.<sup>119</sup>

### 8.2.5 Συσχετισμός BMI αρχής ήβης με ηλικία εμμηναρχής

Στη δική μας μελέτη, το BMI στην αρχή της ήβης βρέθηκε ασυσχέτιστο με την ηλικία εμμηναρχής ωστόσο πολυάριθμες μελέτες έχουν επισημάνει μία σχέση μεταξύ BMI και έναρξης ήβης, όπως παρουσιάστηκε σε ανασκόπηση του Kaplowitz,<sup>68</sup> μεταξύ άλλων <sup>42,69,70</sup>. Η ανασκόπηση του παρατήρησε μία συσχέτιση μεταξύ σωματικού λίπους και πρωιμότερης έναρξης ήβης, με τα δεδομένα να υποστηρίζουν - χωρίς να αποδεικνύουν – αιτιολογική σχέση. Το 2017 παρατηρήθηκε για μία ακόμη φορά ότι παχύσαρκα και υπέρβαρα παιδιά παρουσιάζουν έναρξη της ήβης 3,5 μήνες νωρίτερα απ’ ότι παιδιά φυσιολογικού βάρους.<sup>71</sup>

Η πιθανότητα ότι τα αυξανόμενα ποσοστά παχυσαρκίας ευοδώνουν τη διαχρονική τάση πρωιμότερης έναρξης ήβης είχε ήδη επισημανθεί σε άρθρο του Herman-Giddens, το 1997.<sup>28</sup> Μεταγενέστερες έρευνες, έχουν συσχετίσει το αυξημένο BMI σε κορίτσια 6-9 ετών με ανάπτυξη μαστών σταδίου B2 σε σχέση με κορίτσια ίδιας ηλικίας που δεν παρουσίαζαν έναρξη ήβης (στάδιο B1 )<sup>68</sup>. Πιο πρόσφατη μελέτη στις Η.Π.Α έχει δείξει πως ένα υψηλότερο BMI z-score ακόμη και στην ηλικία των 36 μηνών σχετίζεται με ενωρίς ήβη <sup>72,73</sup>. Ακόμη, σε μελέτη του 2004 σε τουρκικό πληθυσμό φαίνεται να υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ ηλικίας εμμηναρχής και μετεμμηναρχιακού βάρους σώματος και BMI <sup>23</sup>. Από άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γερμανικό πληθυσμό κοριτσιών φάνηκε ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένο όριο BMI κατώφλι για την επίτευξη εμμηναρχής, κατά τον τρόπο του «οριακού βάρους» της Frisch, αλλά κατέστη εμφανής μία γραμμική αρνητική συσχέτιση μεταξύ ηλικίας εμμηναρχής και BMI-SDS.<sup>74</sup>

Οι πιθανοί μηχανισμοί της ενεργοποίησης του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση -γονάδες έχει βρεθεί ότι σχετίζονται περισσότερο με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναμία, την υπερέκκριση ανδρογόνων και την ορμόνη λεπτίνη <sup>20,42-44</sup>. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στα παχύσαρκα υποκείμενα μελετών έχει βρεθεί να συσχετίζεται με αντιρροπιστική υπερινσουλιναμία και μείωση των επιπέδων SHBG, ενώ προωθείται η ανάπτυξη μαζικού αδένα <sup>20,42,43</sup>. Δεύτερον, η παχυσαρκία συχνά συνοδεύεται από φλεγμονώδεις αντιδράσεις που αυξάνουν τις κυτοκίνες και προωθούν τη σύνθεση ανδρογόνων, με επακόλουθη πρωιμότερη έναρξη ήβης, όπως παρατηρείται σε ασθενείς με συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων.<sup>44</sup>

Όλες οι μελέτες που καταδεικνύουν μία σχέση μεταξύ πρώιμης ήβης και παχυσαρκίας στα κορίτσια δεν απαντούν απαραίτητα στο ερώτημα αν τα αυξημένα ποσοστά λίπους στη σωματική σύνθεση προδιαθέτουν τα κορίτσια σε ενωρίτερα ενήβωση ή , αντιστρόφως, αν η ενωρίς ήβη οδηγεί σε μία οιστρογονοεξαρτώμενη αύξηση των αποθηκών λίπους στον οργανισμό. Στην ίδια κατεύθυνση και η συγκεκριμένη έρευνα δεν κατάφερε να απαντήσει στο αρχικό ερευνητικό ερώτημα και να υποδείξει την κατεύθυνση της σχέσης.

Εν κατακλείδι, το BMI της παιδικής ηλικίας, το BMI της ενήλικου ζωής και η ηλικία εμμηναρχής μπορούν να αλληλοσυνδέονται μεταξύ τους με ορμονικές μεταβολές, οι οποίες με τη σειρά τους συσχετίζονται με συγκεκριμένη κληρονομούμενη μεταβολική προδιάθεση, που αλληλεπιδρούν με αλλαγές στη διατροφή σε επίπεδο πληθυσμού.<sup>122</sup> Η πτώση στην ηλικία εμμηναρχής καθώς και ο αυξανόμενος επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων γυναικών , φαινόμενα που παρατηρούνται ευρέως σε διάφορες χώρες, μπορούν να έχουν μία κοινή αιτιολογία.

### 8.2.6 Ηλικία εμμηναρχής vs αρχή ήβης

Η ηλικία έναρξης της ήβης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε να έχει ισχυρά θετική συσχέτιση με την ηλικία εμμηναρχής (  $r = 0.832$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ ) Δηλαδή, όσο αυξάνεται η ηλικία θηλαρχής, τόσο αυξάνεται και η ηλικία εμμηναρχής. Πρόσθετα, ανευρέθηκε ποσοστό 23,96 % επί του συνόλου που παρουσίασε πρώιμη θηλαρχή με όριο κατώφλι τα 8 έτη, ενώ 6,31% παρουσίασε πρώιμη εμμηναρχή με όριο κατώφλι τα 10 έτη.

Παρατηρούμε, δηλαδή, πως τα ποσοστά πρώιμης θηλαρχής στο δείγμα είναι αρκετά αυξημένα, σχεδόν 1 στα 4 θήλεα, το οποίο πιθανότατα αντικατοπτρίζει τη μεγαλύτερη αναλογία κοριτσιών με ενδείξεις αρχόμενης ενήβωσης που αναζητούν εκτίμηση και θεραπεία από το Ειδικό Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής. Από τη βιβλιογραφία, αντίστοιχα ποσοστά παρατηρούνται σε γυναίκες της μαύρης φυλής, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στη λευκή φυλή κυμαίνεται γύρω στο 10%, με βάσει τις μελέτες του Biro και συνεργατών του.<sup>29</sup>

### 8.2.7 Μέση αύξηση ύψους και βάρους από τη θηλαρχή στην εμμηναρχή

Όσον αφορά στο μεσοδιάστημα από αρχή της ήβης μέχρι την εμμηναρχή, αυτό υπολογίστηκε στατιστικά σαν απόλυτη διαφορά των ηλικιών αυτών και η μέση τιμή της

μεταβλητής ήταν τα 1,99 έτη. Η μέση αύξηση του ύψους στο μεσοδιάστημα από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή βρέθηκε να είναι 19.17 cm.

Τα δεδομένα αυτά παρόλο που δε συμπεριλαμβάνονται στα βασικά ερευνητικά ερωτήματα της μελέτης, συμβαδίζουν με την τρέχουσα επιστημονική γνώση σε σχέση με την απόκτηση ύψους κατά τη διάρκεια της αυξητικής αιχμής, η οποία διαρκεί γύρω στα 2 έτη, με μέση αύξηση ύψους 8-9 cm/έτος.<sup>111</sup>

### 8.2.8 Επίπεδα ορμονολογικών και βιοχημικών παραμέτρων

Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στις εξής παραμέτρους: FSH ( $p < 0.001$ ), DHEA-S ( $p < 0.001$ ), τεστοστερόνη ( $p = 0.002$ ), 17OHPg ( $p = 0.049$ ), SHBG ( $p = 0.037$ ), ινσουλίνη ( $p = 0.001$ ) και φώσφορο ( $p = 0.003$ ). Η post-hoc ανάλυση κατέδειξε διαφορές στην εμμηναρχή vs. εφηβαρχή/θηλαρχή (χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου και SHBG στην εμμηναρχή vs. εφηβαρχή/θηλαρχή, σε αντιδιαστολή με τα υψηλότερα επίπεδα άλλων παραμέτρων στην εμμηναρχή vs. εφηβαρχή/θηλαρχή. Στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανευρέθηκαν, επίσης, στα IGF-1 ( $p = 0.029$ ), ολική χοληστερόλη ( $p = 0.004$ ), και ασβέστιο ( $p = 0.002$ ), με χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου και ολικής χοληστερόλης και υψηλότερα επίπεδα IGF-1 στην εμμηναρχή σε σχέση με τη θηλαρχή. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της FT4 ( $p = 0.011$ ) κυμαίνονταν σε χαμηλότερα επίπεδα στην εμμηναρχή σε σχέση με την εφηβαρχή.

Παρατηρείται, δηλαδή, πως οι τιμές του παράγοντα IGF-1 κυμαίνονται σε υψηλότερα επίπεδα περίξ της εμμηναρχής (διάμεσος τιμή 358 ng/ml) σε σχέση με την περίοδο περίξ της θηλαρχής και εφηβαρχής (διάμεσος 176 ng/ml και μέση τιμή 183.25 ng/ml αντιστοίχως), ενώ το αντίστροφο ισχύει για την SHBG μεταξύ εμμηναρχής και έναρξης ήβης. Αυτή η παρατήρηση συνάδει με τα δεδομένα πολλών μελετών, αφού ο IGF-1 ενέχεται στους μηχανισμούς αύξησης και ενήβωσης και φαίνεται πως σε εξέλιξη της ήβης αυξάνονται τα επίπεδά του στην κυκλοφορία.<sup>19</sup> Στην αρχή της εφηβείας, τα επίπεδα GH και IGF-1 αυξάνονται ως απάντηση στην αύξηση των επιπέδων οιστρογόνων και καθώς η ενήβωση ολοκληρώνεται, παρατηρείται μία αντίστροφη πορεία. Η κλινική σημασία αυτού καθίσταται εμφανής σε ασθενείς που έχουν ελλατωματική παραγωγή ορμονών του φύλου (όπως στον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό) ή στην αυξητική ορμόνη. Και στις δύο αυτές περιπτώσεις, η αυξητική αιχμή θα είναι μικρότερου εύρους.<sup>16</sup>

Η GH και ο IGF-1 αποτελούν θεμελιώδεις ρυθμιστές της κατά μήκος αύξησης των οστών και κατέχουν αλληλεξαρτώμενους ρόλους και συνεργιστικούς στη ρύθμιση της ανάπτυξης και της σκελετικής λειτουργίας. Η ταχεία κατά μήκος αύξηση που παρατηρείται κατά την περίοδο της εφηβικής ανάπτυξης είναι απότοκος της παρατηρούμενης αύξησης 1,5 μέχρι και 3 φορές στην παλμική έκκριση της GH αλλά και στην υπερτριπλάσια αύξηση στην έκκριση της IGF-1 .<sup>16</sup>

Η διάμεση τιμή FSH που υπολογίστηκε στη θηλαρχή είναι 3.1 mIU/ml ενώ στην εμμηναρχή 5.65 mIU/ml. Παρατηρείται, δηλαδή, πως οι τιμές της FSH κυμαίνονται σε υψηλότερα επίπεδα και μάλιστα σε διπλάσιο μέσο όρο και υπερτριπλάσιο εύρος πέριξ της εμμηναρχής σε σχέση με την περίοδο πέριξ της θηλαρχής. Αυτή η παρατήρηση συνάδει με την τρέχουσα επιστημονική γνώση , αφού η οιστραδιόλη είναι η βασική ορμόνη στα θήλεα, η οποία ενέχεται στους μηχανισμούς ενήβωσης και αντικατοπτρίζει την εξέλιξη της ήβης και τον αναπτυσσόμενο όγκο των ωοθηκών , εφόσον αυξάνονται τα επίπεδά της στην κυκλοφορία.<sup>19</sup> Από τη μελέτη μας αναδείχθηκε **στατιστικώς σημαντική διαφορά στην τιμή της FSH ( $p < 0.001$ ) μεταξύ των σταδίων σεξουαλικής ωρίμανσης.**

Από τα δικά μας δεδομένα της παρούσας μελέτης δε διαφαίνονται μεγάλες διαφορές στα επίπεδα της βιταμίνης D κατά τη μετάβαση από τη θηλαρχή στην εμμηναρχή, ωστόσο χρειάζεται να γίνουν περαιτέρω μελέτες με πολλαπλές, επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και ελέγχους ανεξαρτησίας. Στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανευρέθηκαν στην ολική χοληστερόλη ( $p = 0.004$ ), με χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης στην εμμηναρχή σε σχέση με τη θηλαρχή.



### 8.3 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ- ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Καταρχάς, ένας προοπτικός σχεδιασμός της ίδιας θεματολογίας και ερευνητικού ερωτήματος μελέτης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ορμονών σε σταθμισμένα διαστήματα σε κορίτσια με παρακολούθηση από τη νηπιακή ηλικία για τουλάχιστον 10 έτη θα μπορούσε να αποφέρει σε συνδυασμό με ένα μεγαλύτερο αριθμό δείγματος περισσότερα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, όπως έκαναν σε μελέτες τους οι Matkovic και Ahmed.<sup>57,58</sup> Για παράδειγμα, η ηλικία θηλαρχής και εφηβαρχής θα μπορούσαν να καταγράφονται βάσει κλινικής εξέτασης με ψηλάφηση και παρατήρηση, αντίστοιχα, από ιατρούς σε τακτά χρονικά διαστήματα των κοριτσιών που θα συμμετείχαν σε μία μακρόχρονη προοπτική μελέτη με δείγμα αντιπροσωπευτικό του ελληνικού πληθυσμού. Έτσι, λοιπόν, όσον αφορά στο δείγμα του πληθυσμού της έρευνας, εφόσον έγινε με βάση την ύπαρξη βολικού δείγματος και στηριζόμενοι στον αναδρομικό σχεδιασμό της μελέτης, θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί εκ νέου με ένα εθνικώς αντιπροσωπευτικό δείγμα από διάφορα σχολεία ή νοσοκομεία της χώρας.

Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης μας είναι πως δεν συμπεριλήφθηκε καταγραφή στοιχείων κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης, οικογενειακής κατάστασης και λοιπών μη αμιγώς ιατρικών πληροφοριών με αποτέλεσμα να μην μπορούν να ελεγχθούν πιθανοί συσχετισμοί που παρατηρούνται από τη διεθνή βιβλιογραφία σε σχέση με ενωρίτερα έναρξη ήβης σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες.

Επιπλέον, η καταγραφή ορμονών που πραγματοποιήθηκε από τους ιατρικούς φακέλους των κοριτσιών που παρακολουθούνται στο Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» δε βασίστηκε σε μετρήσεις ενός συγκεκριμένου εργαστηρίου, με ό,τι παρελκόμενες επιδράσεις μπορεί να έχει αυτό ως προς την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Τέλος, τα μοντέλα συσχετισμού που χρησιμοποιήθηκαν ήταν γραμμικού τύπου, απλή γραμμική παλινδρόμηση, ή λογιστικού, απλή λογιστική παλινδρόμηση, έτσι ώστε δεν κατέστη δυνατός ο έλεγχος πολλαπλών και πιθανόν η παρουσία συγχυτικών παραγόντων.

Στα πλαίσια εκπόνησης διπλωματικής εργασίας για το συγκεκριμένο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών, η ύπαρξη βολικού δείγματος και η ευχέρεια πρόσβασης σε αρχείο ιατρικών φακέλων από το Ειδικό Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής του Νοσοκομείου

Παίδων « Η Αγία Σοφία» συντέλεσε στην άμεση ολοκλήρωσή της. Επίσης, αποτελεί μία από τις ελάχιστες μελέτες σε σχέση με τα στάδια σεξουαλικής ανάπτυξης των κοριτσιών στην Ελλάδα στο διάστημα της τελευταίας 7ετίας, όσον αναζητήθηκε στη βιβλιογραφία διαδικτυακά.

## 8.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Με την παρούσα μελέτη προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα:

1. Διάμεσος ηλικία εμμηναρχής του δείγματος κοριτσιών από την Ελλάδα από την περίοδο 2016-2020 υπολογίστηκαν τα 12 έτη.
2. Η διάμεση ηλικία θηλαρχής ήταν τα 9 έτη, ενώ μέση ηλικία εφηβαρχής 8,97 έτη.
3. Η μέση τιμή της μεταβλητής μεσοδιάστημα από έναρξη ήβης μέχρι την εμμηναρχή ήταν τα 1,99 έτη.
4. Η μέση μεταβολή του ύψους σώματος από την έναρξη της ήβης μέχρι την εμμηναρχή βρέθηκε 19.17cm.
5. Το μέσο βάρος σώματος κατά την εμμηναρχή υπολογίστηκε σε 49.6 κιλά , ενώ μέσο ύψος στην εμμηναρχή 154.39cm.
6. Όσον αφορά στο μέσο BMI στην αρχή της ήβης, η μέση τιμή της μεταβλητής ήταν 18,9 kg/m<sup>2</sup> , ενώ το μέσο BMI της εμμηναρχής 20,99 kg/m<sup>2</sup>.
7. Πρώιμη θηλαρχή καταγράφηκε σε ποσοστό 23,96 % επί του συνόλου με όριο τα 8 έτη, ενώ 6,31% επί του συνόλου παρουσίασε πρώιμη εμμηναρχή με κατώφλι τα 10έτη.
8. Το βάρος γέννησης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε να έχει ασθενώς ισχυρή θετική συσχέτιση με το BMI στην αρχή της ήβης ( $r = 0.334$ ,  $p\text{-value} < 0.01$ ) και μετρίως ισχυρή θετική συσχέτιση με τη διάρκεια κύησης ( $r = 0.572$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ ).
9. Η ηλικία έναρξης της ήβης στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε να έχει ισχυρά θετική συσχέτιση με την ηλικία εμμηναρχής ( $r = 0.832$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ ).
10. Η ηλικία εμμηναρχής στα κορίτσια του δείγματός μας βρέθηκε να έχει ισχυρά θετική συσχέτιση με την ηλικία εφηβαρχής ( $r = 0.861$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ ).

11. Στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανευρέθηκαν σε IGF-1 ( $p=0.029$ ), ολική χοληστερόλη ( $p = 0.004$ ), και ασβέστιο ( $p = 0.002$ ), με χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου και ολικής χοληστερόλης και υψηλότερα επίπεδα IGF-1 στην εμμηναρχή σε σχέση με τη θηλαρχή. Τα επίπεδα της FT4 ( $p = 0.011$ ) κυμαίνονταν σε χαμηλότερα επίπεδα στην εμμηναρχή σε σχέση με την εφηβαρχή. Τέλος, η διάμεσος τιμή της FSH κυμαίνεται σε υψηλότερα επίπεδα γύρω από την εμμηναρχή σε σχέση με τη θηλαρχή

Οι πιθανές επιπλοκές και προεκτάσεις των αυξανόμενων ποσοστών παχυσαρκίας στην πρώιμη ανάπτυξη και εξέλιξη της ήβης που διαμεσολαβείται από τις γοναδοτροπίνες είναι υπαρκτές και, εν πολλοίς, αχαρτογράφητες ακόμη, με αποτέλεσμα να δύνανται να μεταβάλλουν τον κίνδυνο για δια βίου εμφάνιση ασθενειών σε μελλοντικούς πληθυσμούς. Παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα είναι περιορισμένα και όχι απαραίτητα και ολοκληρωτικά αντιπροσωπευτικά των εθνικών και γεωγραφικών κατανομών, φαίνεται πως η ηλικία εμμηναρχής και η ηλικία θηλαρχής συνεχώς μειώνεται στο πέρας των δεκαετιών. Αν αυτή η κατάσταση μεσολαβείται από ενδοκρινικούς διαταρράκτες ή από την παχυσαρκία και τις αλλαγές που επάγει στην SHBG, τη δραστηριότητα της αρωματάσης ή / και άλλους παράγοντες όπως την αδρεναρχή μένει να διαλευκανθεί στο μέλλον με μεγάλης κλίμακας, πληθυσμιακές, προοπτικές μελέτες σε εθνικό επίπεδο.

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 : ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sung S, Simpson JA, Griskevicius V, Kuo SI, Schlomer GL, Belsky J. Secure Infant-Mother Attachment Buffers the Effect of Early-Life Stress on Age of Menarche. *Psychological science* 2016;27:667-74.
2. Coall DA, Tickner M, McAllister LS, Sheppard P. Developmental influences on fertility decisions by women: an evolutionary perspective. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 2016;371:20150146.
3. Patton GC, Viner R. Pubertal transitions in health. *Lancet (London, England)* 2007;369:1130-9.
4. Spaziani M, Tarantino C, Tahani N, et al. Hypothalamo-Pituitary axis and puberty. *Molecular and cellular endocrinology* 2021;520:111094.
5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood* 1969;44:291-303.
6. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood* 1970;45:13-23.
7. Biro FM, Kiess W. Contemporary Trends in Onset and Completion of Puberty, Gain in Height and Adiposity. *Endocrine development* 2016;29:122-33.
8. 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. *Endocrine reviews* 2003;24:668-93.
9. Kempná P, Marti N, Udhane S, Flück CE. Regulation of androgen biosynthesis - A short review and preliminary results from the hyperandrogenic starvation NCI-H295R cell model. *Molecular and cellular endocrinology* 2015;408:124-32.
10. Xing Y, Lerario AM, Rainey W, Hammer GD. Development of adrenal cortex zonation. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2015;44:243-74.
11. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009;123:84-8.
12. Guimiot F, Chevrier L, Dreux S, et al. Negative fetal FSH/LH regulation in late pregnancy is associated with declined kisspeptin/KISS1R expression in the tuberal hypothalamus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:E2221-9.
13. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr* 2014;82:73-80.

14. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;100:10972-6.
15. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *The New England journal of medicine* 2003;349:1614-27.
16. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2019;33:101265.
17. Chellakooty M, Schmidt IM, Haavisto AM, et al. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88:3515-20.
18. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocrine reviews* 2001;22:111-51.
19. Blogowska A, Rzepka-Górska I, Krzyzanowska-Swiniarska B. Growth hormone, IGF-1, insulin, SHBG, and estradiol levels in girls before menarche. *Archives of gynecology and obstetrics* 2003;268:293-6.
20. Holly JM, Smith CP, Dunger DB, et al. Relationship between the pubertal fall in sex hormone binding globulin and insulin-like growth factor binding protein-I. A synchronized approach to pubertal development? *Clinical endocrinology* 1989;31:277-84.
21. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2016;4:254-64.
22. Taylor PN, Sayers A, Okosieme O, et al. Maturation in Serum Thyroid Function Parameters Over Childhood and Puberty: Results of a Longitudinal Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2017;102:2508-15.
23. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Onag A, Egemen A. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early human development* 2004;76:115-25.
24. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics* 2008;121 Suppl 3:S172-91.
25. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. *BioMed research international* 2014;2014:371583.
26. Martinez GM. Trends and Patterns in Menarche in the United States: 1995 through 2013-2017. *National health statistics reports* 2020:1-12.
27. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics* 2002;110:911-9.

28. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997;99:505-12.
29. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, et al. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics* 2010;126:e583-90.
30. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 2009;123:e932-9.
31. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, et al. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 2020;174:e195881.
32. Lee JE, Jung HW, Lee YJ, Lee YA. Early-life exposure to endocrine-disrupting chemicals and pubertal development in girls. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism* 2019;24:78-91.
33. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
34. Lakshman R, Forouhi N, Luben R, et al. Association between age at menarche and risk of diabetes in adults: results from the EPIC-Norfolk cohort study. *Diabetologia* 2008;51:781-6.
35. Berkey CS, Frazier AL, Gardner JD, Colditz GA. Adolescence and breast carcinoma risk. *Cancer* 1999;85:2400-9.
36. Lee JJ, Cook-Wiens G, Johnson BD, et al. Age at Menarche and Risk of Cardiovascular Disease Outcomes: Findings From the National Heart Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Journal of the American Heart Association* 2019;8:e012406.
37. Golub MS, Collman GW, Foster PM, et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics* 2008;121 Suppl 3:S218-30.
38. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 1999;104:936-41.
39. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics* 2003;111:47-51.
40. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1984;58:857-61.

41. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health* 2017;14.
42. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2009;20:237-42.
43. Shimizu H, Oh IS, Okada S, Mori M. Leptin resistance and obesity. *Endocrine journal* 2007;54:17-26.
44. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, et al. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls--implications for regulation of pubertal maturation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:2360-6.
45. Chan JL, Matarese G, Shetty GK, et al. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006;103:8481-6.
46. Carlson L, Flores Poccia V, Sun BZ, et al. Early breast development in overweight girls: does estrogen made by adipose tissue play a role? *International journal of obesity (2005)* 2019;43:1978-87.
47. Heo S, Lee YS, Yu J. Basal serum luteinizing hormone value as the screening biomarker in female central precocious puberty. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism* 2019;24:164-71.
48. Lents CA, Lindo AN, Hileman SM, Nonneman DJ. Physiological and genomic insight into neuroendocrine regulation of puberty in gilts. *Domestic animal endocrinology* 2020;73:106446.
49. Livadas S, Chrousos GP. Control of the onset of puberty. *Current opinion in pediatrics* 2016;28:551-8.
50. Shalitin S, Kiess W. Putative Effects of Obesity on Linear Growth and Puberty. *Hormone Research in Paediatrics* 2017;88:101-10.
51. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction (Cambridge, England)* 2010;140:399-410.
52. Frisch RE. Body fat, menarche, fitness and fertility. *Human reproduction (Oxford, England)* 1987;2:521-33.
53. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science (New York, NY)* 1970;169:397-9.
54. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. *Archives of disease in childhood* 1971;46:695-701.
55. Jeet Singh H. The unfolding tale of leptin. *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS* 2001;8:1-6.



56. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP. Puberty in girls of the 21st century. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2012;25:289-94.
57. Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;84:899-905.
58. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997;82:3239-45.
59. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrine reviews* 1999;20:535-82.
60. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2002;110:e43.
61. Braithwaite D, Moore DH, Lustig RH, et al. Socioeconomic status in relation to early menarche among black and white girls. *Cancer causes & control : CCC* 2009;20:713-20.
62. Biro FM, Pajak A, Wolff MS, et al. Age of Menarche in a Longitudinal US Cohort. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2018;31:339-45.
63. Kelly Y, Zilanawala A, Sacker A, Hiatt R, Viner R. Early puberty in 11-year-old girls: Millennium Cohort Study findings. *Archives of disease in childhood* 2017;102:232-7.
64. Deardorff J, Abrams B, Ekwaru JP, Rehkopf DH. Socioeconomic status and age at menarche: an examination of multiple indicators in an ethnically diverse cohort. *Annals of epidemiology* 2014;24:727-33.
65. Salsberry PJ, Reagan PB, Pajer K. Growth differences by age of menarche in African American and White girls. *Nursing research* 2009;58:382-90.
66. Lawn RB, Lawlor DA, Fraser A. Associations Between Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain and Daughter's Age at Menarche: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *American journal of epidemiology* 2018;187:677-86.
67. Zilanawala A, Sacker A, Nazroo J, Kelly Y. Ethnic differences in children's socioemotional difficulties: Findings from the Millennium Cohort Study. *Social science & medicine (1982)* 2015;134:95-106.
68. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics* 2008;121 Suppl 3:S208-17.
69. Aghaee S, Deardorff J, Greenspan LC, Quesenberry CP, Jr., Kushi LH, Kubo A. Breastfeeding and timing of pubertal onset in girls: a multiethnic population-based prospective cohort study. *BMC pediatrics* 2019;19:277.

70. Lazzeri G, Tosti C, Pammolli A, et al. Overweight and lower age at menarche: evidence from the Italian HBSC cross-sectional survey. *BMC women's health* 2018;18:168.
71. Holmgren A, Niklasson A, Nierop AF, et al. Pubertal height gain is inversely related to peak BMI in childhood. *Pediatric research* 2017;81:448-54.
72. Barcellos Gemelli IF, Farias EDS, Souza OF. Age at Menarche and Its Association with Excess Weight and Body Fat Percentage in Girls in the Southwestern Region of the Brazilian Amazon. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2016;29:482-8.
73. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics* 2007;119:e624-30.
74. Bau AM, Ernert A, Schenk L, et al. Is there a further acceleration in the age at onset of menarche? A cross-sectional study in 1840 school children focusing on age and bodyweight at the onset of menarche. *European journal of endocrinology* 2009;160:107-13.
75. Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Early and late weight gain and the timing of puberty. *Molecular and cellular endocrinology* 2006;254-255:140-5.
76. Opdahl S, Nilsen TI, Romundstad PR, Vanky E, Carlsen SM, Vatten LJ. Association of size at birth with adolescent hormone levels, body size and age at menarche: relevance for breast cancer risk. *British journal of cancer* 2008;99:201-6.
77. D'Aloisio AA, DeRoo LA, Baird DD, Weinberg CR, Sandler DP. Prenatal and infant exposures and age at menarche. *Epidemiology* 2013;24:277-84.
78. Davies MJ. Evidence for effects of weight on reproduction in women. *Reproductive biomedicine online* 2006;12:552-61.
79. Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, Gérard A, Bourguignon JP. Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: Revision of human observations and mechanistic insight from rodents. *Frontiers in neuroendocrinology* 2015;38:12-36.
80. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews* 2009;30:293-342.
81. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Human reproduction (Oxford, England)* 2001;16:1020-6.

82. Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, et al. Age at Menarche and Tanner Stage in Girls Exposed In Utero and Postnatally to Polybrominated Biphenyl. *Epidemiology* 2000;11:641-7.
83. Den Hond E, Schoeters G. Endocrine disrupters and human puberty. *International journal of andrology* 2006;29:264-71; discussion 86-90.
84. Livadas S, Chrousos GP. Molecular and Environmental Mechanisms Regulating Puberty Initiation: An Integrated Approach. *Frontiers in endocrinology* 2019;10:828.
85. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocrine reviews* 1999;20:279-307.
86. Velie EM, Nechuta S, Osuch JR. Lifetime reproductive and anthropometric risk factors for breast cancer in postmenopausal women. *Breast disease* 2005;24:17-35.
87. Canelon SP, Boland MR. A Systematic Literature Review of Factors Affecting the Timing of Menarche: The Potential for Climate Change to Impact Women's Health. *International journal of environmental research and public health* 2020;17.
88. Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000;106:E72.
89. Schuh SM, Kadie J, Rosen MP, Sternfeld B, Reijo Pera RA, Cedars MI. Links between age at menarche, antral follicle count, and body mass index in African American and European American women. *Fertility and sterility* 2019;111:122-31.
90. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2010;8:115.
91. Feng Y, Hong X, Wilker E, et al. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis* 2008;196:590-7.
92. Gill D, Brewer CF, Del Greco MF, et al. Age at menarche and adult body mass index: a Mendelian randomization study. *International journal of obesity (2005)* 2018;42:1574-81.
93. Bhuiyan AR, Srinivasan SR, Chen W, Fernandez C, Xu JH, Berenson GS. Timing of menarche related to carotid artery intima-media thickness in black and white young adult women: the Bogalusa Heart Study. *Annals of epidemiology* 2015;25:414-9.
94. Minami Y, Nishino Y, Kawai M, et al. Reproductive history and breast cancer survival: a prospective patient cohort study in Japan. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 2019;26:687-702.
95. Li CI, Malone KE, Daling JR, et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. *American journal of epidemiology* 2008;167:230-9.

96. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, et al. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Human Reproduction* 2017;32:679-86.
97. Cooper R, Hardy R, Kuh D. Timing of menarche, childbearing and hysterectomy risk. *Maturitas* 2008;61:317-22.
98. Sequeira M-E, Lewis SJ, Bonilla C, Smith GD, Joinson C. Association of timing of menarche with depressive symptoms and depression in adolescence: Mendelian randomisation study. *British Journal of Psychiatry* 2018;210:39-46.
99. Rodgers JL, Van Hulle C, D'Onofrio B, et al. Behavior problems and timing of menarche: a developmental longitudinal biometrical analysis using the NLSY-Children data. *Behavior genetics* 2015;45:51-70.
100. Roberts E, Fraser A, Gunnell D, Joinson C, Mars B. Timing of menarche and self-harm in adolescence and adulthood: a population-based cohort study. *Psychological Medicine* 2019;50:2010-8.
101. Joinson C, Heron J, Araya R, et al. Association between pubertal development and depressive symptoms in girls from a UK cohort. *Psychological Medicine* 2012;42:2579-89.
102. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocrine reviews* 2000;21:671-96.
103. Chevalley T, Bonjour JP, van Rietbergen B, Rizzoli R, Ferrari S. Fractures in healthy females followed from childhood to early adulthood are associated with later menarcheal age and with impaired bone microstructure at peak bone mass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:4174-81.
104. Gerdhem P, Obrant KJ. Bone mineral density in old age: the influence of age at menarche and menopause. *Journal of bone and mineral metabolism* 2004;22:372-5.
105. Bonjour JP, Chevalley T. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. *Endocrine reviews* 2014;35:820-47.
106. Papadimitriou A, Pantiotou S, Douros K, Papadimitriou DT, Nicolaidou P, Fretzayas A. Timing of pubertal onset in girls: evidence for non-Gaussian distribution. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008;93:4422-5.
107. Georgiadis E, Mantzoros CS, Evagelopoulou C, Spentzos D. Adult height and menarcheal age of young women in Greece. *Annals of human biology* 1997;24:55-9.
108. Papadimitriou A, Fytanidis G, Douros K, Bakoula C, Nicolaidou P, Fretzayas A. Age at menarche in contemporary Greek girls: evidence for levelling-off of the secular trend. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2008;97:812-5.
109. Koprowski C, Coates RJ, Bernstein L. Ability of young women to recall past body size and age at menarche. *Obesity research* 2001;9:478-85.

110. Koo MM, Rohan TE. Accuracy of short-term recall of age at menarche. *Annals of human biology* 1997;24:61-4.
111. Pereira A, Corvalan C, Merino PM, Leiva V, Mericq V. Age at Pubertal Development in a Hispanic-Latina Female Population: Should the Definitions Be Revisited? *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2019;32:579-83.
112. Le-Ha C, Beilin LJ, Burrows S, et al. Age at menarche and childhood body mass index as predictors of cardio-metabolic risk in young adulthood: A prospective cohort study. *PloS one* 2018;13:e0209355.
113. Cabrera SM, Bright GM, Frane JW, Blethen SL, Lee PA. Age of thelarche and menarche in contemporary US females: a cross-sectional analysis. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2014;27:47-51.
114. Papadimitriou A, Papadimitriou DT. Endocrine-Disrupting Chemicals and Early Puberty in Girls. *Children* 2021;8:492.
115. Papadimitriou A. The Evolution of the Age at Menarche from Prehistorical to Modern Times. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2016;29:527-30.
116. Pantiotou S, Papadimitriou A, Douros K, Priftis K, Nicolaidou P, Fretzayas A. Maturation tempo differences in relation to the timing of the onset of puberty in girls. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2008;97:217-20.
117. Papadimitriou A. Timing of sexual maturation. *Pediatrics* 2004;113:177-8; author reply -8.
118. Bandini LG, Must A, Naumova EN, et al. Change in leptin, body composition and other hormones around menarche--a visual representation. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2008;97:1454-9.
119. Sloboda DM, Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Hickey M. Age at menarche: Influences of prenatal and postnatal growth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007;92:46-50.
120. Hales CN, Ozanne SE. The dangerous road of catch-up growth. *The Journal of physiology* 2003;547:5-10.
121. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2006;17:7-12.
122. Wronka I. Association between BMI and age at menarche in girls from different socio-economic groups. *Anthropologischer Anzeiger; Bericht uber die biologisch-anthropologische Literatur* 2010;68:43-52.

**“Συσχέτιση σταδίων σεξουαλικής ανάπτυξης στα κορίτσια με ανθρωπομετρικές και ορμονολογικές παραμέτρους”**

*ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

---