

Uwarunkowania osobnicze i środowiskowe pokwitania u dziewcząt

Individual and environmental conditions influencing puberty in girls

Kulik-Rechberger Beata

Zakład Propedeutyki Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Pokwitanie to okres w życiu dziecka, w którym dochodzi do rozwoju cech płciowych i do znacznego przyspieszenia wzrastania. Zgodnie z przyjętymi normami pojawienie się objawów pokwitania u dziewcząt przed 8 rokiem życia uważane jest za przedwczesne. W artykule zwrócono uwagę na zjawisko wcześniejszego pokwitania jak również wzrostu częstości przedwczesnego pokwitania u dziewcząt amerykańskich i u dziewcząt adoptowanych z krajów rozwijających się do krajów Europy Zachodniej. Omówiono czynniki środowiskowe i osobnicze warunkujące prawidłowe i przedwczesne pokwitanie.

Analizując dane z literatury nie stwierdzono niepokojącego obniżenia się wieku pokwitania dziewcząt polskich. Biorąc jednak pod uwagę zagrożenia wynikające z wczesnego pokwitania (wcześniejsze podejmowanie życia płciowego, zwiększone ryzyko infekcji przenoszonych drogą płciową, ryzyko ciąży we wczesnym wieku, raka sutka, otyłości z wszystkimi jej skutkami w życiu dorosłym) zachodzi konieczność stałego monitorowania tego zjawiska, ze zwróceniem uwagi na czynniki, które mogą je przyspieszać.

Słowa kluczowe: **pokwitanie / dziewczęta /**

Summary

Puberty is a period in a life of a child when sex characteristics occur and growth velocity accelerates. According to adopted norms, the occurrence of signs of puberty before the age of 8 is regarded as precocious. This article focused on early pubertal development, as well as increased incidence of sexual precocity, in American girls and girls who had been adopted from developing countries into Western European countries. Environmental and individual conditions that influence normal and precocious puberty have been discussed.

On analysis of professional literature, no alarming advancement in timing of puberty in Polish girls was ascertained. However, taking into consideration certain threats resulting from premature puberty (early initiation of sexual life, increased risk of sexually transmitted infections, early teenage pregnancies, breast cancer, obesity with all its consequences in adulthood), it is necessary to continuously monitor this occurrence, with special attention paid to the factors which may accelerate it.

Key words: **puberty / adolescent – female /**

Adres do korespondencji:

Beata Kulik-Rechberger
Zakład Propedeutyki Pediatrii DSK
ul. Chodźki 2, 20-091 Lublin
tel. 81/7185371, fax 81/7430100
e-mail: brechberger@interia.pl

Otrzymano: 30.07.2008
Zaakceptowano do druku: 10.09.2008

Wstęp

Z przeprowadzonych w ostatnich dziesięcioleciach dużych badań populacyjnych wynika, że nastąpiło istotne obniżenie wieku pojawiania się cech pokwitania wśród dziewcząt amerykańskich. Badania prowadzone były w latach 1988-1994, w ramach *U.S. Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) [1] oraz w latach 1992-1993 w ramach programu *Pediatric Research in Office Settings network* (PROS) [2].

Badania PROS objęły ponad siedemnaście tysięcy dziewcząt, których rozwój oceniany był przy okazji wizyt w gabinetach lekarskich. W badaniu NHANES III, w których uczestniczyło 3197 dziewcząt, ocena dokonywana była przez przeszkolone osoby. Pomimo prawdopodobnych różnic metodycznych oba badania zgodnie dowodzą, że wiek pojawiania się wtórnych cech płciowych obniżył się w porównaniu do lat wcześniejszych. Oba wskazują, że 50% amerykańskich dziewcząt osiąga początkową fazę rozwoju piersi (określaną jako *thelarche*) do 9,5-9,7 roku życia, a 12-14% ma tę lub wyższą fazę już w ósmym roku życia. Jest to wcześniej niż podawano w latach osiemdziesiątych, kiedy średnia wieku *thelarche* wynosiła 10,9 lat i była zbliżona do średniej większości krajów europejskich [3]. Wcześniej pojawia się również owłosienie łonowe (*adrenarche*). Stwierdzono, że wiek pokwitania zależy od rasy dziewcząt. Dziewczęta rasy białej osiągają *thelarche* w wieku średnio 9,96 lat (SD 1,82), natomiast rasy czarnej w wieku 8,87 lat (SD 1,93). *Adrenarche* osiągane jest przez dziewczęta rasy białej w wieku średnio 10,51 lat, a przez dziewczęta rasy czarnej w wieku 8,78 lat. Zważywszy na duży odsetek zdrowych dziewcząt z objawami pokwitania przed 8 rokiem życia, zasugerowano, aby obniżyć granicę normy wieku pokwitania dla dziewcząt amerykańskich do 6 lat dla dziewcząt czarnych i do 7 lat dla białych, co jednak nie znalazło powszechnej akceptacji. Na podstawie badań PROS i NHANES III nie stwierdzono, aby w okresie ostatnich trzydziestu lat obniżył się wiek *menarche*. Z badań PROS wynika, że średnia wieku *menarche* dla dziewcząt rasy białej wynosi 12,9 lat, a dla rasy czarnej 12,7 lat, co jest porównywalne z wynikami uzyskanymi kilka dekad wcześniej [4].

O ile badania amerykańskie dowodzą, że nadal istnieje trend sekularny w kierunku wcześniejszego pojawiania się cech płciowych, zjawisko to nie jest obserwowane w rdzennych populacjach dzieci z rozwiniętych krajów Europy.

W latach 1991-93 przebadano dużą populację dziewcząt duńskich rasy białej i stwierdzono, że zaczynają one dojrzewać znacznie później niż dziewczęta w USA. Średni wiek *thelarche* u Dunek to 10,88 lat, średni wiek *menarche* – 13,42 lat [5]. Zwraca natomiast uwagę duży odsetek przypadków idiopatycznego przedwczesnego pokwitania dziewcząt i chłopców adoptowanych z krajów rozwijających się do zachodniej Europy. Pierwsze doniesienia dotyczące wcześniejszego pokwitania dzieci adoptowanych pochodziły ze Szwecji i dotyczyły 107 dziewcząt z Indii, u których *menarche* pojawiła się w wieku 11,6 lat, co było istotnie wcześniej niż u dziewcząt szwedzkich i hinduskich żyjących w Indii [6]. Spośród obserwowanych, 5 dziewcząt miało *menarche* przed dziewiątym rokiem życia. Podobne obserwacje pochodzą również z innych krajów Europy [4, 7, 8, 9].

Okazuje się, że znaczny odsetek tych dzieci wykazuje wzmoczoną aktywność przysadki i gonad na długo przed pojawieniem się fenotypowych cech pokwitania. Przeprowadzając badania kliniczne, biochemiczne i ultrasonograficzne wśród 99 dziewcząt w wieku od 5,1 do 8,5 lat (średnio 6,9 lat), adoptowanych przez rodziny duńskie, Teilmann i wsp. [10] stwierdzili, że mają one istotnie wyższe stężenie FSH i estradiolu oraz niższe stężenie białka wiążącego hormony płciowe w surowicy niż dziewczęta z grupy kontrolnej w porównywalnym wieku.

Prawidłowe i przedwczesne pokwitanie

Przebieg pokwitania zwykle monitorowany jest poprzez ocenę zewnętrznych jego objawów. Zgodnie z klasycznymi kryteriami, pierwszym objawem pokwitania u zdecydowanej większości dziewcząt jest powiększenie gruczołów sutkowych - *thelarche*.

Typowa sekwencja zjawisk pokwitania to rozwój gruczołów sutkowych, przyspieszenie tempa wzrastania kośćca, rozwój owłosienia łonowego, przyspieszenie dojrzewania kostnego i *menarche*, która pojawia się zwykle około 2-2,5 roku po *thelarche*. Rozwój gruczołów sutkowych jest następstwem dojrzewania osi podwzgórze-przysadka-jajnik i zwiększenia się sekrecji estrogenów. Rozwój owłosienia łonowego to wynik zwiększonej sekrecji androgenów (głównie nadnerczowych). Sekrecja estrogenów i androgenów kontrolowana jest osobno, co oznacza, że rozwój gruczołów sutkowych i owłosienia łonowego to zjawiska od siebie niezależne [11, 12].

Powszechnie przyjmuje się, że wiek pojawiania się pierwszych cech płciowych u dziewcząt powinien mieścić się w zakresie 8-13 lat. Za przedwczesne pokwitanie uznaje się fakt wystąpienia *thelarche* przed ósmym, a *menarche* przed dziewiątym rokiem życia [12]. Przedwczesne pokwitanie jest najczęściej pochodzenia centralnego i wynika z pobudzenia układu podwzgórze-przysadka (pokwitanie GnRH-zależne). Tę postać prezentuje blisko 4/5 pacjentów z przedwczesnym pokwitaniem. Jest ona częściej stwierdzana u dziewcząt niż u chłopców (4:1) i w większości przypadków występuje bez ustalonej przyczyny. Idiopatyczne przedwczesne pokwitanie GnRH-zależne, nazywane również konstytucjonalnym, rozpoznaje się u 70-90% dziewcząt z przedwczesnym pokwitaniem. Jego pierwsze objawy pojawiają się najczęściej w 6-7 roku życia [13]. Dynamika procesu może być różna i w początkowym okresie trudna do przewidzenia. U 40% dziewcząt progresja dojrzewania jest szybka, *menarche* występuje już w ciągu roku od rozpoczęcia pokwitania, wcześniej również stwierdza się cykle owulacyjne [12].

Niekiedy, u dziewcząt obserwuje się izolowane powiększenie gruczołów piersiowych bez innych oznak dojrzewania. Występuje ono najczęściej w grupie wiekowej od 1 do 4 lat. Zwykle ustępuje całkowicie, bez leczenia, ale też może utrzymywać się do wieku, w którym pokwitanie powinno się rozpoczynać. Przedwczesne *thelarche*, po którym nie następuje typowa sekwencja zjawisk pokwitania może być uznawane za łagodną postać przedwczesnego dojrzewania [12]. W przypadku, gdy wiek dziewczynki z *thelarche* zbliża się do wieku występowania pokwitania w populacji nie można wykluczyć, że jest to wariant prawidłowego pokwitania.

Uwarunkowania osobnicze i środowiskowe pokwitania u dziewcząt.

Przyczyna wcześniejszego czy przedwczesnego dojrzewania dziewcząt amerykańskich i dziewcząt imigrujących nie jest do końca znana. W przypadku tych ostatnich dominujący udział przypisywany jest poprawie warunków środowiskowych, a przede wszystkim prawidłowemu odżywianiu i poprawie stanu odżywienia. Pod uwagę brane są też stres, aktywność fizyczna, pochodzące ze środowiska substancje chemiczne (ang. – *endocrine disrupting chemicals*) oraz czynniki genetyczne (polimorfizmy genetyczne).

Czynniki warunkujące pokwitanie

Poprawa statusu ekonomicznego i prawidłowe odżywianie to jedne z głównych czynników rozważanych jako przyczyna sekularnego trendu w pojawianiu się cech pokwitania. Zależności te obserwowane były w ciągu ostatnich dwu stuleci i to zarówno w Europie jak i USA. Od drugiej połowy dziewiętnastego do pierwszej połowy dwudziestego stulecia średni wiek *menarche* u dziewcząt amerykańskich obniżył się z 17 do 14 lat. Na początku dwudziestego stulecia, dziewczęta europejskie pierwszą miesiączkę miały średnio w wieku około 15 lat obecnie w wieku 12-13 lat [4]. Wyraźnie obniżanie się wieku *menarche* notowane było do lat sześćdziesiątych dwudziestego stulecia. Spadek ten nieco różnił się w zależności od populacji. Po 1960 roku obniżanie wieku *menarche* w wielu krajach rozwiniętych takich jak Wielka Brytania, Szwecja czy Belgia zatrzymało się. W innych krajach zależało to od statusu społeczno-ekonomicznego badanych grup społecznych. O tym, że wiek *menarche* należy do czułych wskaźników sytuacji ekonomicznej społeczeństwa świadczą wyniki badań prowadzonych w Polsce przez Łaskę-Mierzejewską i wsp. [14]. W latach 1967-1977, kiedy sytuacja ekonomiczna była relatywnie dobra wiek *menarche* u dziewcząt wiejskich obniżył się o 0,64 roku. W latach kryzysu przypadającego na okres między 1977-1987 rokiem trend sekularny został zatrzymany. Badania powtórzone w roku 2001 wskazywały, że wiek *menarche* znowu obniżał się o 0,24 roku na dekadę, przy czym trend sekularny był wyraźniejszy u dziewcząt lepiej sytuowanych, a tym samym lepiej odżywiających się. Obniżanie się wieku *menarche* w ostatnich dziesięcioleciach obserwowane było również przez innych badaczy. W 2000 roku, na terenie dawnego województwa bielskopodlaskiego, dziewczęta z miast miesiączkowały średnio w wieku 12,56 lat, a więc o 0,62 roku wcześniej niż przed dziesięcioma laty. Średni wiek miesiączki u dziewcząt wiejskich w tym samym czasie wynosił 13,02 lat i był niższy o 0,4 roku [15].

Bacniejszą uwagę na zależności między stanem odżywienia i pokwitaniem zwrócili Frisch i Ravelle [16]. Stwierdzili oni, że do osiągnięcia pokwitania i prawidłowego funkcjonowania układu rozrodczego potrzebna jest krytyczna masa ciała, przy czym nie tyle istotna jest bezwzględna masa ciała, co zasoby tkanki tłuszczowej, które powinny wynosić co najmniej 22% składu ciała. Jak ważną rolę pełni tkanka tłuszczowa świadczą zaburzenia miesiączkowania u niedożywionych dziewcząt, które na ogół ustępują po realimentacji [17]. Zależności między masą ciała i dojrzewaniem zdają się potwierdzać badania populacyjne [5]. Niektóre z nich sugerują, że istotny wpływ na czas pokwitania ma również masa ciała z okresu dzieciństwa. Z obserwacji Davison i wsp. [18] wynika, że dziewczęta, które miały większe zasoby tkanki tłuszczowej

w wieku 5 i 7 lat, jak również wykazywały większy przyrost masy ciała między 5 i 9 rokiem życia, częściej osiągały *thelarche* już w wieku 9 lat.

O ile nadwaga i otyłość mogą prowadzić do przyspieszenia pokwitania to niedożywienie może pokwitanie opóźnić [19]. Dzieci adoptowane z krajów rozwijających się niemal zawsze mają deficyty masy i wysokości ciała. Zapewnienie im lepszych warunków powoduje szybki przyrost masy i wysokości (zjawisko doganiania, ang. – *catch-up growth*), przy czym często pojawiają się cechy pokwitania. Nasuwa to przypuszczenie, że zmiany hormonalne odpowiedzialne za wzrastanie stymulują też dojrzewanie podwzgórza. Z badań Proos i wsp. [20] wynika, że u adoptowanych dziewcząt *menarche* występuje tym wcześniej im później przybyły do kraju i im szybszy był *catch-up growth* ich wysokości i masy ciała. Powrót do prawidłowej masy ciała idzie w parze ze zwiększeniem stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1).

Badania doświadczalne dowodzą, że IGF-1 poprzez swoje receptory zlokalizowane w podwzgórzu ma zdolność regulacji syntezy GnRH [21]. Jest wysoce prawdopodobne, że w okresie realimentacji dochodzi do zmian neurotransmisji w podwzgórzu i do zniesienia hamowania pulsacyjnego wydzielania GnRH. Natura „centralnego hamowania” jak również substancje za nie odpowiedzialne nie są do końca poznane. Z badań doświadczalnych wynika, że hamowanie może być znoszone przez kwas gamma-aminomasłowy (GABA). W centralnym hamowaniu i pobudzaniu podwzgórza może brać też udział wiele innych substancji jak chociażby neuropeptyd Y (NPY), noradrenalina, β -endorfiny czy kwas glutaminowy [21]. Zależności między masą ciała i pokwitaniem świadczą, że istotną rolę w tym procesie odgrywają sygnały z tkanki tłuszczowej oraz dostępność zasobów energetycznych [22]. Podawanie leptyny niedojrzałym myszom powoduje przyspieszenie dojrzewania, poprzez stymulację wydzielania GnRH w podwzgórzu [23]. Zdolne do modyfikacji funkcjonowania układu podwzgórze-przysadka wydają się też być glukoza i insulina. Badania na zwierzętach dowodzą, że dużego stopnia hipoglikemia zmienia sposób wydzielania LH [21, 24].

Jak wynika z obserwacji klinicznych na czas pokwitania może mieć również wpływ masa urodzeniowa dziecka. Zauważono związek między niską masą urodzeniową i przedwczesnym *adrenarche*, hiperandrogenizmem jajnikowym i wczesną *menarche* [25, 26]. Nie można wykluczyć, że niedożywienie wewnątrzmaciczne ma związek z wcześniejszym dojrzewaniem dzieci adoptowanych z krajów rozwijających się.

Pojawianie się cech pokwitania i ich rozwój bezpośrednio zależą od stężenia hormonów płciowych. W czasie głodu zmniejsza się ekspresja receptora estrogenowego w podwzgórzu [27]. Zwiększa się przy tym stężenie białka wiążącego hormony płciowe, co zmniejsza biodostępność hormonów [28]. Powszechnie wiadomo, że na funkcjonowanie układu podwzgórze-przysadka-jajnik mogą niekorzystnie wpływać choroby przewlekłe oraz urazy psychiczne [29]. Długotrwały wysiłek fizyczny, niedożywienie i stres to czynniki prowadzące do opóźnienia pokwitania i *menarche* u dziewcząt intensywnie uprawiających sport [30]. Znany jest fakt opóźnienia pokwitania u dziewcząt zamieszkujących obszary objęte wojną [31]. Dzieci z krajów rozwijających się mają wiele powodów do stresu jak chociażby głód, choroby, czy ciężka praca fizyczna.

Kulik-Rechberger B.

Nie można wykluczyć, że zmiana warunków życia, usunięcie czynników stresorodnych, znosi ich hamujące działanie w neuronach podwzgórza, co przyspiesza pokwitanie. Należy zauważyć, że nie wszystkie sytuacje wywołujące stres prowadzą do opóźnienia pokwitania. Z badań Cichockiej i Żarowa [32] wynika, że zaburzenie struktury rodzinnej (rozwód rodziców, rozłąka z rodzicami) powoduje obniżenie wieku *menarche*.

Istotne znaczenie w dojrzewaniu płciowym mogą mieć pochodzące ze środowiska związki chemiczne. Niektóre z nich mają właściwości blokowania dostępu endogennego hormonu do receptorów estrogenowych. Do takich związków należą fitoestrogeny (naturalne estrogeny pochodzenia roślinnego), które w krajach azjatyckich stanowią istotny pod względem funkcjonalnym składnik pożywienia. Najważniejszym źródłem fitoestrogenów jest soja i jej przetwory, zawierające znaczne ilości izoflawonów oraz kumestrol. Dieta bogata w fitoestrogeny może opóźnić pokwitanie [33].

W badaniach eksperymentalnych na szczurach wykazano, że kumestrol redukuje częstotliwość pulsów GnRH w podwzgórzu oraz hamuje wydzielanie LH w przysadce. Fitoestrogeny wpływają również na metabolizm hormonów płciowych [4]. O ile zawarte w diecie fitoestrogeny na ogół korzystnie działają na organizm ludzki to syntetyczne związki o podobnym działaniu (ksenoestrogeny) zawarte w substancjach leczniczych, substancjach wytwarzanych do celów technicznych i w środkach ochrony roślin, mogą być szkodliwe dla zdrowia. Wśród nich należy wymienić składniki polimerów poliuretanowych i poliwęglanowych, takie jak bisfenol A (popularny niegdyś w Europie pestycyd DDT) oraz inne chlorowane pochodne węglowodorów aromatycznych. Środki te nadal stosowane są w krajach rozwijających się. Działając w życiu płodowym mogą one zaburzyć różnicowanie płciowe, rozwój narządów płciowych i ich funkcję. W późniejszym okresie życia mogą mieć wpływ na pokwitanie [8]. DDT i jego niektóre izomery zachowują się jak agoniści estrogenów i/lub antagoniści androgenów. Przeprowadzone w Belgii badania przesiewowe wykazały znacznie większe stężenie pochodnych DDT u dzieci-imigrantów niż w rdzennej populacji dzieci belgijskich. Kilko imigrantów z wysokim stężeniem DDT we krwi urodziło się w Belgii, co sugeruje, że substancja dostała się przez łożysko lub z mlekiem matki. Ma ona właściwości lipofilne i zdolność akumulacji, czym charakteryzują się również inne szeroko stosowane środki chemiczne ingerujące w działanie hormonów. Można przypuszczać, że ekspozycja na te środki w życiu płodowym, a więc krytycznym dla przyszłego rozwoju, jest jedną z przyczyn przedwczesnego pokwitania.

Rozważając przyczyny wcześniejszego czy przedwczesnego dojrzewania nie sposób pominąć uwarunkowań genetycznych. To geny kontrolują syntezę neuropeptydów, hormonów płciowych, regulują ich działanie i metabolizm [34]. Które z nich inicjują proces pokwitania jak dotąd nie wiadomo. Przypuszcza się, że mogą to być geny receptorów estrogenowego i androgenowego. Receptory estrogenowe zlokalizowane są w wielu tkankach, w tym w układzie podwzgórze-przysadka, w układzie moczowo-płciowym oraz w gruczołach sutkowych. Ostatnio odkryto dwa polimorfizmy receptora estrogenowego alfa (polimorfizm *XbaI* i *PvuII*), które były związane

z relatywnie opóźnionym wiekiem *menarche* u dziewcząt greckich [35]. Na zależności między tymi polimorfizmami a wiekiem *menarche* nie wskazywały jednak badania przeprowadzone wśród kobiet japońskich. W tej populacji wykazano natomiast zależność między wczesną *menarche* i A2 polimorfizmem genu *CYP17*. Gen ten koduje syntezę cytochromu *P450c17 α* , od którego uzależniona jest aktywność dwu kluczowych enzymów szlaku syntezy hormonów steroidowych: *17 α -hydroksylazy* i *17,20-liazy* [36].

Na podstawie badań własnych nie wykazano zależności między polimorfizmem genu *CYP17* i wiekiem *menarche*, jak również między polimorfizmami *PvuII* i *XbaI* receptora estrogenowego alfa i wiekiem *menarche* [37, 38]. Analizując przyczyny wcześniejszego pokwitania dziewcząt amerykańskich również nie stwierdzono, aby miały na to wpływ allele genu *CYP17*. Stwierdzono natomiast związek z allelem A4 genu *CYP3*, kodującego syntezę cytochromu *P450pcn1* [39]. Z kolei badania przeprowadzone w Kanadzie nie wykazały zależności między wiekiem *menarche* a polimorficznymi wariantami genów *CYP3A4*, *CYP17*, *CYP1B1* i *CYP1A2*, kodujących cytochromy *P450* [40]. Te odmienne wyniki pozwalają przypuszczać, że zaangażowanie genów w proces pokwitania może różnić się w zależności od populacji.

Problemy związane z wcześniejszym dojrzewaniem

Pokwitanie, podobnie jak wzrastanie, to uznane mierniki zdrowia i kondycji społeczeństwa. Przesuwanie się wieku pokwitania na wcześniejsze lata uznawane jest za dowód poprawy warunków społeczno-ekonomicznych i higienicznych. Obecnie w rodzimej populacji dziewcząt w Polsce ten trend nie już wyraźny. O ile wcześniejsze pokwitanie u dzieci migrujących z krajów gorzej do lepiej rozwiniętych można wytłumaczyć poprawą warunków społeczno-ekonomicznych, zjawisko wcześniejszego pokwitania populacji dzieci amerykańskich jest trudne do wytłumaczenia. Być może główną przyczyną to nadwaga i otyłość, które dotyczą także dzieci w Polsce.

Obniżanie się wieku pokwitania dziewcząt amerykańskich, a także dziewcząt będących imigrantami z krajów rozwijających się sugeruje, aby zrewidować granicę wieku, w którym pokwitanie uznawane jest za przedwczesne. Jak do tej pory objawy pokwitania u dziewcząt przed 8 rokiem życia nie są uznawane za normę, ale też nie budzą większego niepokoju, kiedy pojawiają się w okresie zbliżonym do normy, a tempo dojrzewania jest wolne. Fakt obniżania się wieku pokwitania niesie jednak za sobą zagrożenia zdrowotne takie jak zwiększenie ryzyka raka sutka i otyłości z wszystkimi jej skutkami w życiu dorosłym [41, 42].

Wcześniejsze dojrzewanie płciowe wiąże się również z wcześniejszym podejmowaniem życia płciowego, ryzykiem infekcji przenoszonych drogą płciową a także ciążą we wczesnym wieku. Często, wczesne zachowania seksualne idą w parze z paleniem tytoniu, piciem alkoholu, gorszymi relacjami z rodzicami, rówieśnikami i wychowawcami. Biorąc pod uwagę zagrożenia wynikające z obniżania się wieku pokwitania zasadne jest monitorowanie tego zjawiska, ze zwróceniem uwagi na czynniki, które mogą je przyspieszać.

Uwarunkowania osobnicze i środowiskowe pokwitania u dziewcząt.

**Praca zgłoszona na Konferencję Naukowo-Szkoleniową
„Od pokwitania do przekwitania”, Katowice, 17-18.10.2008 r.****Piśmiennictwo**

1. Sun S, Schubert C, Chumlea W, [et al.]. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics*. 2002, 110, 911-919.
2. Herman-Giddens M, Slora E, Wasserman R, [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, 505-512.
3. Tanner J, Davies P. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr*. 1985, 107, 317-329.
4. Parent A, Teilmann G, Juul A, [et al.]. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003, 24, 668-93.
5. Juul A, Teilmann G, Scheike T, [et al.]. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl*. 2006, 29, 247-55.
6. Proos L, Hofvander Y, Tuverno T. Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. *Acta Paediatr Scand*. 1991, 80, 852-858.
7. Virdis R, Street M, Zampoli M, [et al.]. Precocious puberty in girls adopted from developing countries. *Arch Dis Child*. 1998, 78, 152-154.
8. 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. *Hum Reprod*. 2001, 16, 1020-1026.
9. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, [et al.]. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics*. 2006, 118, 391-399.
10. Teilmann G, Boas M, Petersen J, [et al.]. Early pituitary-gonadal activation before clinical signs of puberty in 5- to 8-year-old adopted girls: a study of 99 foreign adopted girls and 93 controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, 92, 2538-2544.
11. Sklar C, Kaplan S, Grumbach M. Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980, 51, 548-556.
12. Metera M, Romer T. Układ dokrewny w okresie dojrzewania płciowego i przedwczesne dojrzewanie płciowe. W: Zaburzenia hormonalne u dzieci i młodzieży. Red. Romer T. Warszawa: Split Trading, 1995, 104-139.
13. Partsch C, Sippell W. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod*. 2001, 7, 292-302.
14. Łaska-Mierzejewska T, Olszewska E. Anthropological assessment of changes in living conditions of the rural population in Poland in the period 1967-2001. *Ann Hum Biol*. 2007, 34, 362-376.
15. Wilczewski A. Time change in menarche age in girls from southern Podlasie in years 1980-2000. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska [Med]*. 2003, 58, Suppl. 13, 436-438.
16. Frisch R, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science*. 1970, 169, 397-399.
17. Williams N, Helmreich D, Parfitt D, [et al.]. Evidence for a causal role of low energy availability in the induction of menstrual cycle disturbances during strenuous exercise training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001, 86, 5184-93.
18. Davison K, Susman E, Birch L. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics*. 2003, 111, 815-821.
19. Kulin H, Bwibo N, Mutie D, [et al.]. The effect of chronic childhood malnutrition on pubertal growth and development. *Am J Clin Nutr*. 1982, 36, 527-536.
20. Proos L. Anthropometry in adolescence - secular trends, adoption, ethnic and environmental differences. *Horm Res*. 1993, 39, Suppl. 3, 18-24.
21. Terasawa E, Fernandez D. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev*. 2001, 22, 111-151.
22. Kurdziewicz M, Rzepka-Górska I. Związek między masą ciała a pojawieniem się pierwszej miesiączki. *Endokrynol Pol*. 2003, 54, 569-572.
23. Hileman S, Pierroz D, Flier J. Leptin, nutrition, and reproduction: timing is everything. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, 85, 804-807.
24. Bucholtz D, Vidwans M, Herbosa G, [et al.]. Metabolic interfaces between growth and reproduction. V. Pulsatile luteinizing hormone secretion is dependent on glucose availability. *Endocrinology*. 1996, 137, 601-607.
25. Ibanez L, Potau N, Francois I, [et al.]. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83, 3558-3562.
26. Ibanez L, Ferrer A, Marcos M, [et al.]. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics*. 2000, 106, E72.
27. Roemich J, Li X, Rogol A, [et al.]. Food availability affects neural estrogen receptor immunoreactivity in prepubertal mice. *Endocrinology*. 1997, 138, 5366-5373.
28. Pascal N, Amouzou E, Sanni A, [et al.]. Serum concentrations of sex hormone binding globulin are elevated in kwashiorkor and anorexia nervosa but not in marasmus. *Am J Clin Nutr*. 2002, 76, 239-244.
29. Pacak K, Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocr Rev*. 2001, 22, 502-548.
30. Georgopoulos N, Markou K, Theodoropoulou A, [et al.]. Growth and pubertal development in elite female rhythmic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999, 84, 4525-4530.
31. Prebeg Z, Bralic I. Changes in menarcheal age in girls exposed to war conditions. *Am J Hum Biol*. 2000, 12, 503-508.
32. Cichocka B, Żarów R. Zmiany sekularne wieku menarche u dziewcząt z Krakowa, Warszawy i Wrocławia w latach 1965-2000 a sytuacja psychosocjalna. *Pediatr Pol*. 2002, 77, 317-322.
33. Berkey C, Gardner J, Frazier A, [et al.]. Relation of childhood diet and body size to menarche and adolescent growth in girls. *Am J Epidemiol*. 2000, 152, 446-452.
34. Palmert M, Boepple P. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001, 86, 2364-2368.
35. Stavrou I, Zois C, Ioannidis J, [et al.]. Association of polymorphisms of the oestrogen receptor-alpha gene with the age of menarche. *Hum Reprod*. 2002, 17, 1101-1105.
36. Gorai I, Tanaka K, Inada M, [et al.]. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms, but not estrogen receptor-alpha gene polymorphisms, are associated with the onset of menarche in healthy postmenopausal Japanese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003, 88, 799-803.
37. Kulik-Rechberger B, Skorupski P, Bogusiewicz M, [et al.]. Polimorfizm genu CYP17 a wiek menarche. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 929-932.
38. Kulik-Rechberger B, Skorupski P, Kozłowska M, [et al.]. Wiek menarche w zależności od stanu odżywienia i polimorfizmu sekwencji intronu 1 genu receptora estrogenowego alfa. *Pediatr Pol*. 2008, 83, 218-223.
39. Kadlubar F, Berkowitz G, Delongchamp R, [et al.]. The CYP3A4*1B variant is related to the onset of puberty, a known risk factor for the development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003, 12, 327-331.
40. Lai J, Vesprini D, Chu W, [et al.]. CYP gene polymorphisms and early menarche. *Mol Genet Metab*. 2001, 74, 449-457.
41. Vandeloos M, Bruckers L, Janssens J. Effects of lifestyle on the onset of puberty as determinant for breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2007, 16, 17-25.
42. van Lenthe F, Kemper C, van Mechelen W. Rapid maturation in adolescence results in greater obesity in adulthood: the Amsterdam growth and health study. *Am J Clin Nutr*. 1996, 64, 18-24.