

Prawidłowy rozwój płciowy: Część I: procesy endokrynologiczne, od których zależy dojrzewanie płciowe

Brian Bordini, MD,
Robert L. Rosenfield, MD

Section of Adult and Pediatric
Endocrinology, The University
of Chicago Pritzker School of Medicine,
Chicago, IL

Cele:

Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Wyjaśnić, w jaki sposób proces dojrzewania podlega regulacji przez oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadową.
2. Opisać interakcje hormonalne zachodzące w procesie pokwitania u chłopców i dziewcząt.

Wprowadzenie

Pokwitanie jest okresem rozwoju fizycznego i psychospołecznego dziecka o decydującym znaczeniu w jego życiu. Lekarz sprawujący opiekę nad dziećmi często słyszy pytania o prawidłowość przebiegu dojrzewania płciowego czy miesiączkowania. W artykule omówiono najważniejsze zmiany fizjologiczne czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej (hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG) oraz wydzielanie androgenów nadnerczowych i hormonu wzrostu (growth hormone, GH), warunkujące zjawiska obserwowane w procesie prawidłowego dojrzewania płciowego. Zrozumienie tych zmian pozwala interpretować wyniki badań laboratoryjnych wykonywanych u dzieci, u których podejrzewa się zaburzenia dojrzewania płciowego.

Pokwitanie jest okresem rozwojowym, w którym dziecko staje się młodą osobą dorosłą, cechującym się dojrzewaniem gametogenezy, wydzielaniem hormonów z jajników i jąder, rozwojem drugorzędowych cech płciowych i zdolności reprodukcyjnych. Dojrzewanie jest określeniem stosowanym powszechnie jako równoznaczne z pokwitaniem, jednak często niesie dodatkową informację o zmianach zachodzących w sferach: poznawczej, psychologicznej i społecznej.

Telarche oznacza początek rozwoju gruczołów sutkowych pod wpływem estrogenów. Pubarche odpowiada pojawieniu się owłosienia płciowego pod wpływem androgenów. Menarche oznacza wystąpienie pierwszej miesiączki, a spermarche – pojawienie się plemników w płynie nasiennym. Gonadarche odnosi się do rozpoczęcia czynności gonad, w których zachodzi synteza większości hormonów płciowych warunkujących rozwój drugorzędowych cech płciowych. Adrenarche oznacza rozpoczęcie syntezy androgenów nadnerczowych, która wpływa na wystąpienie pubarche.

Doktorzy Bordini i Rosenfield deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Skróty

ACTH	– hormon adrenokortykotropowy
DHEAS	– siarczan dehydroepiandrosteronu
FSH	– follikulotropina
GH	– hormon wzrostu
GnRH	– gonadoliberyna
HPG	– oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowa
LH	– hormon luteinizujący

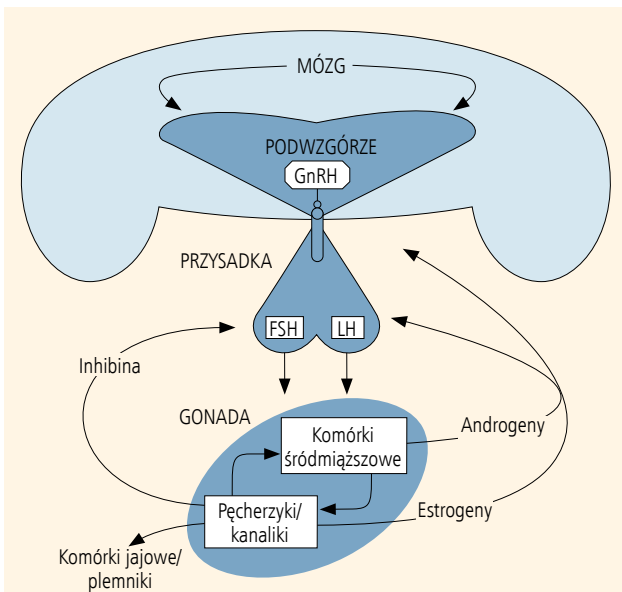
Osie hormonalne biorące udział w dojrzewaniu płciowym

OŚ PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWO-GONADOWA

Prawidłowe dojrzewanie płciowe wynika z utrzymującej się dojrzałej aktywności osi HPG.¹ Najważniejsze hormony tej osi przedstawiono na rycinie 1. W odpowiedzi na jeden tylko hormon – gonadoliberynę (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) z przysadki wydzielane są dwa hormony gonadotropowe: hormon luteinizujący (luteinizing hormone, LH)

i folikulotropowy (follicle-stimulating hormone, FSH). GnRH wydzielana jest pulsacyjnie przez wyspecjalizowane neurony podwzgórza. Wydzielanie LH i FSH przez przysadkę również jest pulsacyjne i może być utrzymane tylko dzięki pulsacyjnemu sygnałowi GnRH. LH pobudza przede wszystkim wyspecjalizowane komórki śródmiąższowe gonad do syntezy androgenów, a FSH wpływa na komórki pęcherzyków w jajnikach/komórki kanalików jądra, stymulując syntezę estrogenów z prekursorów androgenowych, inhibiny oraz dojrzewanie gamet. Czynność tych dwóch przedziałów ośrodkowych gonad jest koordynowana przez parakryne mechanizmy regulacyjne.

Oś HPG pozostaje aktywna podczas trzech faz rozwojowych: płodowej, noworodkowej i w okresie dorosłości, przy czym pokwitanie odpowiada przemianie jej czynności w dojrzałą. Za zmieniającą się aktywność osi HPG odpowiadają zmiany wydzielania GnRH. Wydaje się, że dymorfizm płciowy wydzielania hormonów płciowych w prenatalnym i noworodkowym okresie aktywności osi HPG ma znaczenie dla programowania różnic płciowych zachowania, przemiany materii i funkcji neuroendokrynnych w późniejszych okresach życia.



RYCINA 1. Oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowa. Z neuronów podwzgórza uwalniana jest do układu wrotnego przysadki gonadoliberyna (GnRH), która pobudza wydzielanie hormonu luteinizującego (LH) i follikulotropiny (FSH). LH przede wszystkim pobudza wyspecjalizowane komórki śródmiąższowe (komórki tekalne w jajnikach i komórki Leydiga w jądrach) do wydzielania androgenów. FSH pobudza głównie komórki pęcherzyków jajnika lub komórki kanalików plemnikotwórczych do syntezy estrogenów, inhibiny oraz gamet (komórek jajowych i plemników). Komórki śródmiąższowe oraz przedziały pęcherzykowy/kanalikowy komunikują się wzajemnie na zasadzie parakrynej, sprzyjają syntezie estrogenów, regulują syntezę innych hormonów płciowych oraz rozwój gamet. Steroidowe hormony płciowe mają działanie zwrotne o charakterze zamkniętej pętli sprzężenia ujemnego na wydzielanie GnRH i gonadotropin. Inhibina hamuje wydzielanie FSH. U dorosłych kobiet utrzymujące się przez pewien czas krytyczne stężenie estradiolu wywołuje przemijający efekt pozytywnego sprzężenia zwrotnego, pobudzając wydzielanie LH, które zapoczątkowuje owulację.

Czynność osi HPG stwierdza się u płodu podczas pierwszego trymestru ciąży. Od jej aktywności w drugim trymestrze zależy wielkość prącia oraz prawidłowy przebieg fazy pachwinowo-mosznowej zstępowania jąder.^{2,3} W drugiej połowie ciąży aktywność osi HPG u płodu jest zahamowana przez estrogeny wydzielane w dużych ilościach przez jednostkę płodowo-łożyskową.

U noworodka, po zaprzestaniu działania estrogenów matki, oś HPG podejmuje aktywność na poziomie odpowiadającym okresowi dojrzewania płciowego. To „minipokwitanie noworodka” jest procesem subklinicznym, wyjąwszy powiększenie się narządów płciowych, wystąpienie trądziku oraz przemijające powiększenie się sutków.

Pod koniec okresu noworodkowego czynność osi HPG stopniowo zostaje zahamowana pod wpływem układu nerwowego. Czynność tej osi sprzężeń pozostaje w stanie relatywnego uśpienia w okresie dzieciństwa, jednak nie jest to bezwzględny brak aktywności, zwłaszcza u dziewcząt, u których stwierdza się nieznacznie większe stężenia FSH niż u chłopców, a badanie USG uwidacznia kilka pęcherzyków jajnikowych. Aktywność osi HPG zwiększa się ponownie w późnym okresie przedpokwitaniowym, gdy słabnie hamujący wpływ ośrodkowego układu nerwowego, a następnie wzrasta w rosnącym tempie przez cały okres dojrzewania płciowego.

Gonady stanowią główne źródło wykrywanych we krwi estrogenów (estradiolu) i androgenów (testosteronu). Czynność gonad odpowiada za ponad 90% syntezy estradiolu u kobiet (50% u mężczyzn) oraz ponad 90% testosteronu u mężczyzn (50% u kobiet) (ryc. 2).^{4,5}

ADRENARCHE, „DOJRZEWANIE” NADNERCZY

Adrenarche odpowiada w rzeczywistości ponownemu rozpoczęciu syntezy androgenów w nadnerczach. W warstwie płodowej kory nadnerczy powstaje duża ilość siarczanu dehydroepiandrosteronu (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS), hormonu stanowiącego główny substrat łożyskowej syntezy estrogenów u ciężarnej. Warstwa ta ulega regresji w ciągu kilku pierwszych miesięcy życia dziecka.

Adrenarche jest rzekomym dojrzewaniem nadnerczy, które rozpoczyna się w środkowym okresie dzieciństwa, w czasie rozwijania się warstwy siateczkowatej kory nadnerczy.¹ Warstwa ta ma zdolność syntezy 17-ketosteroidów, ale nie kortyzolu, pod wpływem hormonu adrenokortykotropowego (adrenocorticotropic hormone, ACTH), a podstawowym końcowym produktem tego szlaku biosyntezy jest DHEAS. Choć więc stężenie kortyzolu i jego wydzielanie w odpowiedzi na ACTH nie zmieniają się od okresu dzieciństwa do dorosłości, stężenie DHEAS wzrasta stopniowo od środkowego okresu dzieciństwa do dorosłości. Ten przedział czasu zgadza się w przybliżeniu z właściwą dla okresu prawdziwego dojrzewania syntezą androgenów w gonadach, ale adrenarche jest niepełnym aspektem pokwitania, niezależnym od pokwitaniowego dojrzewania osi HPG. Nadnercza są źródłem ponad 90% DHEAS

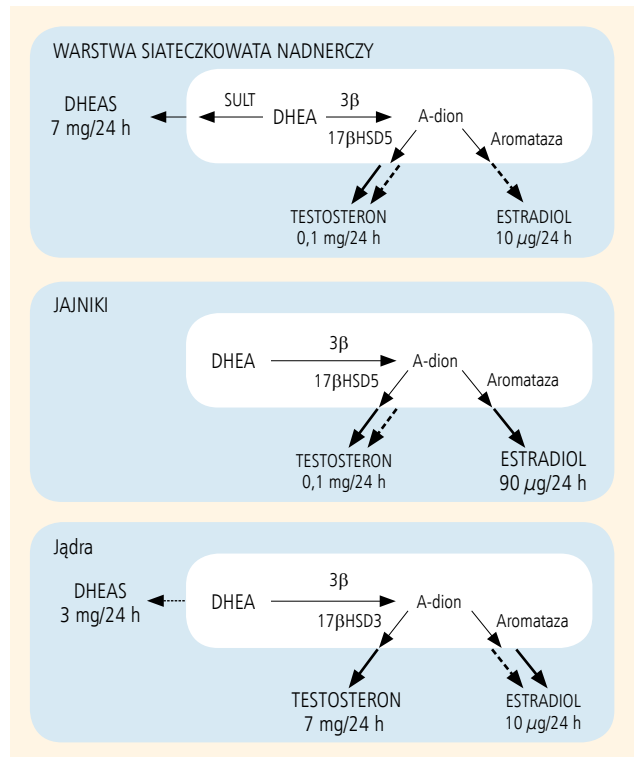
u dzieci i kobiet oraz ponad 70% u dorosłych mężczyzn, a także 50% testosteronu u kobiet i poniżej 10% testosteronu u mężczyzn.⁶ Stężenie androgenów nadnerczowych stopniowo wzrasta do czasu, gdy zaczynają one pobudzać aktywność gruczołów apokrynowych i związane z tym zapach, rozwój łagodnego trądziku po 5 r.ż. i pojawienie się owłosienia łonowego po 10 r.ż. (tabela).

INTERAKCJE MIĘDZY HORMONAMI PŁCIOWYMI A OSIĄ HORMON WZROSTU/INSULINOPODOBNY CZYNNIK WZROSTU 1

W odpowiedzi na hormony płciowe w okresie pokwitania zwiększa się wydzielanie hormonu wzrostu z przysadki.¹ Wzrost GH pobudza z kolei wydzielanie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, którego stężenie osiąga najwyższe wartości w późnym okresie pokwitania, przekraczając wówczas prawidłowe stężenie stwierdzone u dorosłych i wchodząc niekiedy w zakres stężeń spotykanych u chorych na akromegalię. Charakterystyczny pokwitaniowy skok wzrostu zależy w połowie od bezpośredniego wpływu steroidów płciowych na chrząstki nasadowe, w połowie zaś od pobudzania przez GH. Zgodnie z ogólną zasadą, że pod wpływem GH wszystko rośnie lepiej, hormon wzrostu jest potrzebny dla optymalizacji wpływu gonadotropin na powiększanie się gonad i nasila wpływ hormonów steroidowych na rozwój drugorzędowych cech płciowych. Wybiórcza oporność na GH przejawia się na przykład małymi jądrami i niedorozwojem piersi, niezadowalającym rozwojem piersi i owłosienia płciowego oraz brakiem skoku pokwitaniowego.¹²

Regulacja zapoczątkowania i postępów pokwitania

Nie istnieje pojedynczy czynnik wyzwalający pokwitanie. Jest ono raczej następstwem stopniowego zwiększania się częstości pulsów wydzielania GnRH, które wynika z dojrzewania szlaków odpowiedzialnych za rozwój płciowy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego wysyłających



RYCINA 2. Uproszczony wykres przedstawiający syntezę hormonów płciowych w nadnerczach osoby dorosłej, w jajnikach podczas fazy pęcherzykowej oraz w jądrach. Ilość hormonu wydzielanego do krwi stanowi sumę wydzielania bezpośrednio z gruczołu (grube strzałki ciągłe) i syntezę obwodowej z wydzielanych związków prekursorowych (strzałki przerywane). W tkankach obwodowych, np. w wątrobie, tkance tłuszczowej i skórze, stwierdza się ekspresję aktywności kilku kluczowych enzymów steroidogenezy, takich jak: sulfonilotransferaza (SULT), dehydrogenaza 3β-hydroksysteroidowa (3β), aromataza i dehydrogenazy 17β-hydroksysteroidowej typu 5 (17βHSD5). Ekspresję dehydrogenazy 17β-hydroksysteroidowej typu 3 (17βHSD3) stwierdza się wyłącznie w jądrach. Konwersja obwodowa z androstendionu odpowiada u kobiet za 50% wytwarzanego testosteronu. Obecne we krwi związki prekursorowe są źródłem około 10% estradiolu i DHEAS.

Na diagramie nie zamieszczono estronu, który stanowi związek pośredni w szlaku od androstendionu do estradiolu. DHEA – dehydroepiandrosteron, DHEAS – siarczan dehydroepiandrosteronu, A-dion – androstendion

TABELA. Typowe wczesnoporanne stężenia hormonów w okresie pokwitania

Grupa rozwojowa	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	Estradiol (pg/ml)	TT (ng/dl)	DHEAS (µg/dl)
Wiek przedpokwitaniowy 1-5 r.ż.	<0,3	<0,4	<10	<20	5-40*
Dziewczęta przed menarche	≤12	1,0-12	<50	13-44	35-130
Dziewczęta po menarche**	2,0-11	1,0-12	20-85	15-59	75-255
Dorośli mężczyźni***	1,4-9	1,0-9,2	<60	300-950	100-460

DHEAS – siarczan dehydroepiandrosteronu, FSH – folikulotropina, LH – hormon luteinizujący, TT – testosteron całkowity. Przeliczenie na jednostki SI: estradiol x 3,61 = pmol/l, testosteron x 0,0347 = nmol/l, DHEAS x 0,0271 = µmol/l

Wartości mogą być różne w zależności od metody laboratoryjnej.

*U dzieci przed okresem pokwitania w 6-9 r.ż. stężenie DHEAS może odpowiadać adrenarche i sięgać 70 µg/dl

**Podano stężenia właściwe dla wczesnej fazy pęcherzykowej; LH w połowie cyklu do 85 IU/l, FSH do 19 IU/l, estradiol do 350 pg/ml

***U chłopców w okresie dojrzewania stężenia hormonów mieszczą się w zakresie między stwierdzanymi u chłopców młodszych a typowymi dla mężczyzn lub pokrywają się z nimi. Dane wg Bordini i wsp.,⁷ Mortensen i wsp.,⁸ Zimmer i wsp.,⁹ Mayo Clinical Laboratories,¹⁰ Esoterix Laboratory Services.¹¹

sygnały hamujące i pobudzające do neuronów wydzielających GnRH.¹ Pokwitaniu towarzyszy zmieniająca się wrażliwość układu neuroendokrynnego na ujemne sprzężenie zwrotne ze strony hormonów wydzielanych przez gonady. Gdy w środkowym okresie dzieciństwa aktywność wydzielnicza GnRH jest mała z powodu hamowania przez ośrodkowy układ nerwowy, do całkowitego jej wygaszenia wystarczają śladowe ilości hormonów płciowych. Zwiększające się pobudzenie ośrodkowe podczas pokwitania pozwala, aby ujemne sprzężenie zwrotne zachodziło dopiero wtedy, gdy stężenie steroidowych hormonów płciowych osiąga wielkość stwierdzaną u dorosłych.

Do głównych układów hamujących wydzielanie GnRH należą GABA-ergiczny i opioidowy, natomiast do głównych układów pobudzających: glutaminian i kisspeptyna, a komórki glijowe ułatwiają wydzielanie GnRH. Kisspeptyna jest neuropeptydem pochodzenia podwzgórzowego odkrytym podczas badań nad przyczynami hipogonadyzmu hipogonadotropowego. Działając za pośrednictwem GRP54 (receptora sprzężonego z białkiem G znajdującego się na neuronach wydzielających GnRH), stanowi ważny sygnał dla pokwitaniowego wydzielania GnRH.

Szacuje się, że wiek, w którym dziecko wkracza w okres pokwitania, jest co najmniej w połowie zdeterminowany genetycznie – czynnikiem tego rodzaju jest przynależność etniczna.^{1,13} Na proces pokwitania mają wpływ hormony płciowe, hormonalnie czynne środki chemiczne znajdujące się w środowisku (tzw. środowiskowe czynniki zakłócające, environmental disruptors),¹⁴ różne bodźce somatyczne (w tym odżywianie i układ hormon wzrostu/insulinopodobny czynnik wzrostu, hormony tarczycy) oraz ogólny stan zdrowia.

Wydaje się, że dojrzewanie płciowe oraz układu kostnego mają wspólne uwarunkowania somatyczne. Dzieci wkraczają na ogół w okres pokwitania wtedy, gdy osiągają właściwy dla pokwitania wiek kostny. Stadium dojrzewania płciowego zazwyczaj lepiej koreluje z wiekiem kostnym niż kalendarzowym.¹⁵ Na przykład piersi zaczynają się powiększać wtedy, gdy wiek kostny odpowiada 10 r.ż., a pierwsza miesiączka występuje po osiągnięciu wieku kostnego około 12,5 roku niezależnie od tego, czy dziewczynka ma wówczas 9, czy 14 lat.

Dla rozpoczęcia i utrzymania prawidłowej funkcji reprodukcyjnej niezbędny jest optymalny stan odżywienia. Hipoteza, że osiągnięcie krytycznej zawartości tkanki tłuszczowej w ustroju stanowi czynnik spustowy dla dojrzewania płciowego, powstała wraz z odkryciem Frischa i wsp., że masa ciała koreluje ze skokiem pokwitaniowym i menarce lepiej niż z wiekiem kalendarzowym lub wzrostem.¹⁶ Wczesne i środkowe dzieciństwo mogą stanowić okres krytyczny, gdy masa ciała wpływa na rozpoczęcie dojrzewania.¹⁷ Niedostateczne odżywienie wynikające z warunków społeczno-ekonomicznych stanowi istotną przyczynę późnego początku dojrzewania dzieci w krajach nisko rozwiniętych. Otyłość jest z kolei ważnym czynnikiem

przyspieszającym rozpoczęcie dojrzewania u dziewcząt w Stanach Zjednoczonych.¹³

Wydaje się, że istotnym ogniwem między stanem odżywienia a osiągnięciem i utrzymaniem sprawności rozrodczej jest leptyna, hormon wydzielany przez komórki tłuszczowe.¹ Leptyna wpływa na podwzgórze, zmniejszając apetyt i pobudzając wydzielanie gonadotropin. Niedobór leptyny prowadzi do otyłości i niedoboru gonadotropin. Stężenie leptyny we krwi wzrasta przez całe dzieciństwo i okres dojrzewania, osiągając u dziewcząt wartości wyższe niż u chłopców. Wydaje się, że istnieje progowe stężenie leptyny, które stanowi sygnał, że stan odżywienia jest wystarczający, aby uruchomić dojrzałą czynność generatora pulsów GnRH, a więc pozwala na dojrzewanie.

Choć u zwierząt niższego rzędu na proces dojrzewania wpływają prolaktyna i hormony szyszynki, które mogą stanowić przyczynę zaburzeń pokwitania u ludzi, ich znaczenie dla prawidłowego dojrzewania płciowego człowieka nie zostało wyjaśnione.

Zjawiska hormonalne towarzyszące prawidłowemu procesowi dojrzewania płciowego

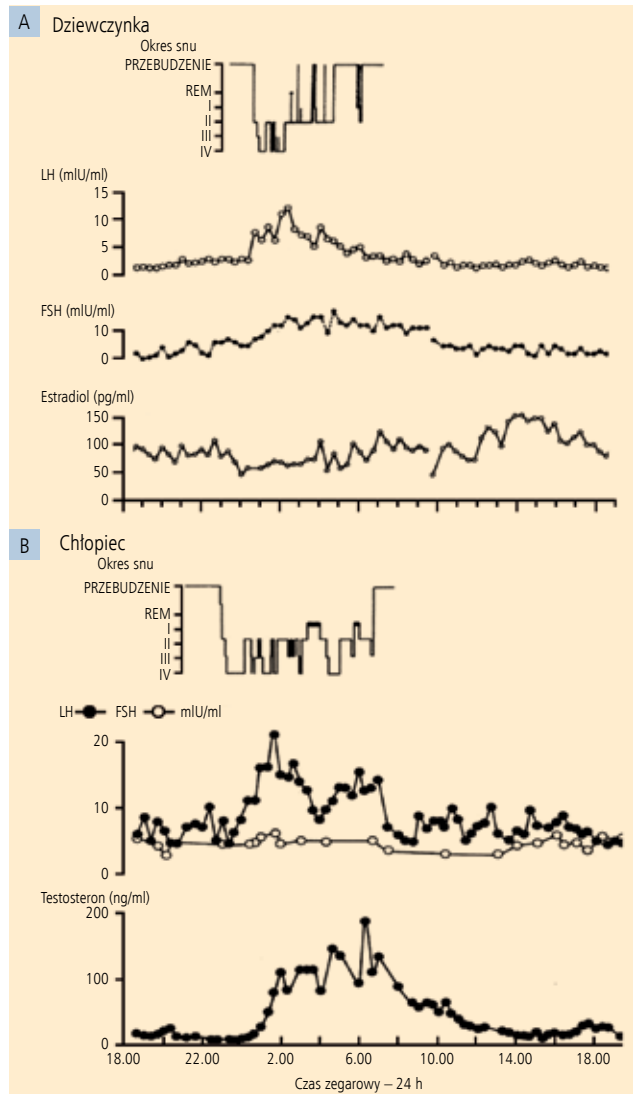
Pierwszym zjawiskiem okresu pokwitania jest zachodzące podczas snu pulsacyjne wydzielanie LH przez komórki gonadotropowe przysadki. Równolegle wydzielany jest FSH, którego stężenie wzrasta w stosunkowo mniejszym stopniu. W początkowym okresie pokwitania zachodzi wyjątkowa zmienność dobową wydzielania hormonów, polegająca na uwalnianiu niewielkiej ilości LH w ciągu dnia i znacznym wzroście pulsacyjnego wydzielania podczas snu (ryc. 3).^{18,19} Wydzielanie steroidowych hormonów płciowych w odpowiedzi na nocne wydzielanie LH różni się w zależności od płci: wydzielanie estradiolu z jajnika jest największe w środkowej części dnia, natomiast testosteronu szybko osiąga szczyt podczas snu. Dodatkowo wydzielanie hormonów u dziewcząt wykazuje subkliniczną cykliczność od wczesnego okresu pokwitania. W miarę jak postępuje pokwitanie, pulsacyjne wydzielanie LH zajmuje również coraz większą część dnia. Po menarce ta zmienność dobową zanika. Stężenie steroidowych hormonów płciowych u dorosłych wykazuje jednak nadal niewielkie różnice zależne od cyklu dobowego i jest największe po przebudzeniu.

Każda z dwóch gonadotropin działa w głównej mierze na szczególny typ komórek w gonadzie. LH pobudza komórki śródmiąższowe jajników (komórki tekalne) do syntezy androgenowych prekursorów estradiolu oraz komórki jąder (komórki Leydiga) do wydzielania testosteronu. FSH pobudza gametogenezę i wzrastanie gonady, wpływając na pochodne sznura płciowego (komórki warstwy ziarnistej) jajników i jąder (komórki Sertoliego). W komórkach warstwy ziarnistej FSH silnie pobudza aromatazę, która androgeny powstałe w komórkach tekalnych przekształca do estradiolu.

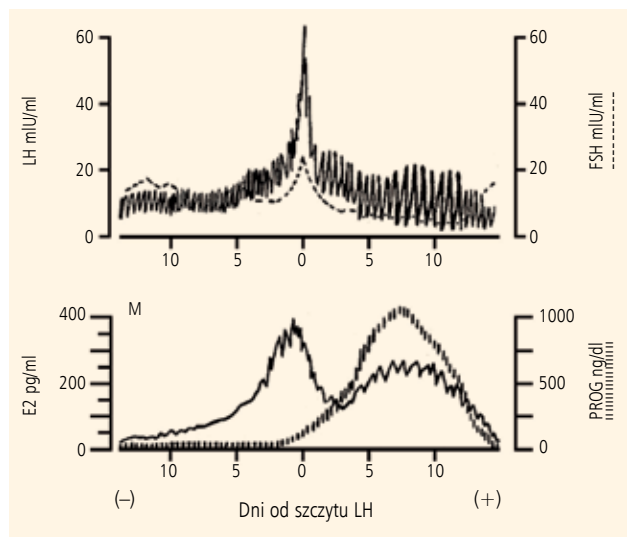
W miarę jak wrażliwość gonad na pobudzenie przez gonadotropiny, następuje ich powiększenie i wydzielają one hormony płciowe w stopniowo zwiększającej się ilości. Przez pierwsze trzy lata wzrostu wydzielania powyżej wartości właściwej dla okresu przedpokwitaniowego stężenie estradiolu zwiększa się średnio o 20 pg/ml (73,4 pmol/l) rocznie, aż do czasu, gdy osiąga stężenie mieszczące się w zakresie normy dla dorosłych, natomiast stężenie testosteronu wzrasta średnio o 100 ng/dl (3,47 nmol/l) rocznie, aby osiągnąć wartości właściwe dla dolnej granicy normy u dorosłych (tabela).²⁰ Hormony wydzielane w zwiększającej się ilości zaczynają swoje działanie. Wzrastanie stężenia hormonów u dziewcząt osiąga kulminację wtedy, kiedy zaczynają działać dodatnie sprzężenia zwrotne. Oznacza to, że układ neuroendokryny nabywa zdolność wydzielania zwiększonej ilości LH w połowie cyklu, gdy jajnik, utrzymując wydzielanie znacznej ilości estradiolu, sygnalizuje gotowość do owulacji.

Estrogeny pobudzają klasyczne u kobiety tkanki docelowe: w układzie rozrodczym (tj. wzrastanie endometrium, wydzielanie śluzu w szyjce macicy) oraz piersi. Androgeny pobudzają klasyczne tkanki docelowe u mężczyzn (tj. owłosienie płciowe i gruczoł łojowy). Obydwa grupy hormonów pobudzają popęd płciowy i funkcje płciowe, obydwa, bezpośrednio oraz za pośrednictwem hormonu wzrostu, przyczyniają się do skoku pokwitaniowego. Obydwa bezpośrednio pobudzają też wzrost w obrębie nasadowych chrząstek wzrostu oraz ich dojrzewanie, co znajduje odzwierciedlenie jako wiek kostny na zdjęciach RTG oraz przyrost szczytowej masy kostnej.²¹ Ich wpływ na wzrastanie układu kostnego wykazuje jednak pewne różnice. Androgeny odpowiadają za przyrost obwodu kości (również za powiększenie krtani, które prowadzi do zmiany brzmienia głosu), natomiast estrogeny są niezbędne do zamknięcia nasadowych płytek wzrostowych kości i mają silniejsze niż androgeny działanie antyresorpcyjne. Wpływają również na procesy wzrostu w wielu innych tkankach somatycznych. W okresie pokwitania estrogeny sprzyjają lipogenezie i rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej w obrębie bioder i ud. Androgeny na ogół działają lipolitycznie, choć sprzyjają gromadzeniu się tkanki tłuszczowej trzewnej oraz rozwojowi mięśni. W okresie dojrzewania podobny wzrost wskaźnika masy ciała u dziewcząt i chłopców wynika więc z różnic składu ciała, przy większym procentowo udziale tkanki tłuszczowej u dziewcząt i większej beztłuszczowej masie ciała u chłopców.²²

Cykl miesięczkowy wynika z cyklicznego dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, które prowadzi do powtarzających się zmian stężeń hormonów płciowych, zwłaszcza estradiolu i progesteronu, stanowiących przyczynę cyklicznych zmian stężenia gonadotropin (ryc. 4). Celem biologicznym tej miesięcznej zmienności jest selekcja i doprowadzenie pęcherzyka dominującego do momentu owulacji, aby mogło dojść do zapłodnienia. Na prawidłowy przeciętny cykl 28-dniowy składają się dwie fazy: pęcherzykowa



RYCINA 3. Rytmy wydzielania hormonów w okresie pokwitaniowym. We wczesnym okresie dojrzewania u dziewcząt (wykresy górne) wydzielanie LH w godzinach czuwania jest minimalne. Pokwitaniowe, pulsacyjne wydzielanie LH rozpoczyna się wkrótce po zaśnięciu i kończy wraz z przebudzeniem. Po kilku godzinach od przebudzenia zwiększa się wydzielanie estradiolu przez jajniki, a jego szczyt przypada na południe. Przedrukowano za zgodą z Boyar i wsp.¹⁸ Copyright 1976, The Endocrine Society. U chłopca wkraczającego w okres pokwitania (wykresy dolne), wydzielanie LH w ciągu dnia jest małe, a wydzielanie testosteronu – minimalne. Wkrótce po zaśnięciu rozpoczyna się pulsacyjne wydzielanie LH, które ustaje w chwili przebudzenia. Wydzielanie testosteronu zachodzi głównie podczas snu. Rozpoczyna się około 2 h po wroście wydzielania LH i zanika po przebudzeniu. Przedrukowano za zgodą z Judd i wsp.¹⁹ Copyright 1974, The Endocrine Society. Wykresy zostały zmodyfikowane z powodu potrzeby ujednolicenia danych na osi czasu. Dane przedstawione na rycinie unaoczniają kliniczne znaczenie rytmu dobowego oraz pulsacji wydzielania hormonów w ocenie okresu dojrzewania. Cykl dobowy sprawia, że we wczesnym okresie dojrzewania stężenia hormonów sprawiane za dnia nie są reprezentatywne dla ich syntezy dobowej, na co wskazano w przypadku LH u badanej dziewczynki (okres trzeciego rozwoju piersi) oraz testosteronu i gonadotropin u badanego chłopca (okres 2). Epizodyczne, pulsacyjne wydzielanie gonadotropin i steroidów płciowych sprawia, że stężenie tych hormonów może się znacznie zmieniać w ciągu jednej godziny. Stężenia gonadotropin zostały określone metodami radioimmunologicznymi wczesnej generacji – wartości podstawowe są wyższe od otrzymywanych za pomocą stosowanych obecnie metod.



RYCINA 4. Wykres średnich stężeń gonadotropin i steroidowych hormonów płciowych w czasie prawidłowego cyklu miesiączkowego. Jako punkt „0” na odciętej przyjęto dzień wzrostu stężenia hormonu luteinizującego w środku cyklu; dni poprzedzające podano jako (-), a następujące po tym dniu – jako (+). Stężenia gonadotropin są typowe dla wyników badań metodą radioimmunologiczną z wykorzystaniem przeciwciał poliklonalnych; wartości podstawowe są około dwukrotnie wyższe od otrzymywanych metodami współczesnymi z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych. M – początek miesiączki, E2 – estradiol, PROG – progesteron. Przedrukowano za zgodą z Rosenfield i wsp.¹

(różnie długa u osób dojrzałych, około 14 dni) i lutealna (14 ± 1 SD), która występuje jedynie w cyklach owulacyjnych. Faza pęcherzykowa rozpoczyna się wraz z miesiączką, jej kulminację stanowi wzrost stężenia LH w środku cyklu, który wywołuje uwolnienie komórki jajowej z pęcherzyka. Opróżniony pęcherzyk staje się ciałkiem żółtym, co zapoczątkowuje fazę lutealną. Stopniowo wzrasta stężenie progesteronu i utrzymuje się na bardzo wysokim poziomie przez kilka dni. Jednocześnie zachodzi mniejszy, aczkolwiek wyraźny, wzrost stężenia estradiolu. Wydzie-

Podsumowanie

Informacje oparte na mocnych dowodach naukowych:

- Neuroendokrynologiczna kontrola procesu dojrzewania płciowego polega na hierarchii właściwej dla większości innych układów hormonalnych: podwzgórze-przysadka-gruczoły docelowe (czyli gonady).
- Mechanizmy, w których dochodzi do przebudzenia osi HPG ze spoczynku właściwego dla okresu dzieciństwa, nie zostały dokładnie poznane, odkrywane są jednak nowe szlaki neuroendokrynne.
- Aktywność hormonalna okresu dojrzewania prowadzi nie tylko do rozwoju drugorzędowych cech płciowych i zdolności rozrodczych, ale również do istotnych następstw w zakresie układu neuroendokrynego, ma też wpływ na proces wzrastania i chemiczny skład ciała.

lanie progesteronu i estradiolu z ciała żółtego utrzymuje warstwę endometrium przygotowaną do potencjalnej ciąży. Jeśli do niej nie dochodzi, wraz z towarzyszącym jej wzrostem stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, okres życia ciała żółtego wyczerpuje się, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kobiecych hormonów płciowych, po którym następuje złuszczenie endometrium i krwawienie miesiączkowe.

Ocena stężeń hormonów w okresie pokwitania wymaga miarodajnych metod oznaczeń oraz uwzględnienia zmian dobowych we wczesnym okresie dojrzewania i zmian cyklicznych u dziewcząt. Choć u dzieci we wczesnym okresie pokwitania średnie stężenia hormonów są większe niż w okresie przedpokwitaniowym, ich wartości są nadal znacznie mniejsze od stwierdzanych u dorosłych (tabela).⁷⁻¹¹ Szeroko dostępne zestawy starszej generacji do pomiaru stężenia gonadotropin, oparte na metodzie radioimmunologicznej, nie dysponują dostateczną czułością i swoistością, aby pozwolić na diagnostykę zaburzeń dojrzewania. Odpowiedniejsze są, dostępne w wielu szpitalach rejonowych, nowoczesne wielokanałowe zestawy do oznaczeń hormonalnych o czułości 0,1-0,15 U/l dla LH i FSH. Te metody platformowe są również miarodajne w przypadku pomiaru stężenia DHEAS. Z drugiej strony, metody platformowe nie umożliwiają miarodajnego pomiaru stężenia testosteronu i estradiolu przy stosunkowo małych stężeniach, które są prawidłowe u dzieci w okresie pokwitania i u kobiet. Lekarz nie powinien zalecać tych oznaczeń, jeśli nie ma możliwości przeprowadzenia pomiaru z wykorzystaniem odpowiedniej metodologii, najlepiej w porozumieniu z endokrynologiem dziecięcym.²³

W okresie pokwitania stężenia hormonów w ciągu dnia mogą nie wskazać na wczesny okres pokwitania z powodu zmienności dobowej (ryc. 3). Z tego powodu w celu rozpoznania zaburzeń pokwitania niezbędne bywa przeprowadzenie testu stymulacji z wykorzystaniem GnRH. Szczytowe stężenie LH powyżej 4,0 U/l w odpowiedzi na GnRH lub agonistę GnRH wskazuje na początek okresu pokwitania.^{24,25}

Część druga tego artykułu, poświęcona klinicznemu aspektom pokwitania, zostanie opublikowana w kolejnym zeszycie Pediatrii po Dyplomie.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 32, No. 6, June 2011, p. 223, *Normal Pubertal Development: Part I: The Endocrine Basis of Puberty*, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. The ovary and female maturation. In: Sperling M, ed. *Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2008:530–609
2. Rosenfield RL, Lucky AW, Allen TD. The diagnosis and management of intersex. *Curr Probl Pediatr*. 1980;10:1–66
3. Thorup J, McLachlan R, Cortes D, et al. What is new in cryptorchidism and hypospadias—a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. *J Pediatr Surg*. 2010;45:2074–2086
4. Rosenfield RL. Role of androgens in growth and development of the fetus, child, and adolescent. *Adv Pediatr*. 1972;19:171–213
5. Kelch RP, Jenner MR, Weinstein R, Kaplan SL, Grumbach MM. Estradiol and testosterone secretion by human, simian, and canine testes, in males with hypogonadism and in male pseudohermaphrodites with the feminizing testes syndrome. *J Clin Invest*. 1972; 51:824–830
6. de Peretti E, Forest MG. Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood: evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;47: 572–577
7. Bordini BD, Littlejohn EE, Rosenfeld RL. Blunted sleep-related LH rise in healthy premenarcheal pubertal girls with elevated body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1168–1175
8. Mortensen M, Ehrmann DA, Littlejohn E, Rosenfield RL. Asymptomatic volunteers with a polycystic ovary are a functionally distinct but heterogeneous population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1579–1586
9. Zimmer CA, Ehrmann DA, Rosenfield RL. Potential diagnostic utility of intermittent short-acting GnRH agonist administration in gonadotropin deficiency. *Fertil Steril*. 2010;94:2697–2702
10. Mayo Medical Laboratories. Reference Laboratory Services for Health Care Organizations. Rochester, MN: Mayo Clinic; 2010. Accessed March 2011 at: www.mayomedicallaboratories.com
11. Esoterix Laboratory Services. Endocrinology Expected Values and S.I. Unit Conversion Table. Calabasas Hills, CA: Esoterix Laboratory Services, Inc; 2010. Accessed March 2011 at: www.esoterix.com
12. Laron Z. Growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *Rev Endocr Metab Disord*. 2002;3:347–355
13. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*. 2009;123:84–88
14. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30:293–342
15. Marshall W. Interrelationships of skeletal maturation, sexual development and somatic growth in man. *Ann Human Biol*. 1974; 1:29
16. Frisch R. Body fat, puberty, and fertility. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 1984;59:161–188
17. Papadimitriou A, Nicolaidou P, Fretzayas A, Chrousos GP. Clinical review: constitutional advancement of growth, a.k.a. early growth acceleration, predicts early puberty and childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4535–4541
18. Boyar RM, Wu RHK, Roffwarg H, et al. Human puberty: 24-hour estradiol patterns in pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;43:1418–1421
19. Judd HL, Parker DC, Siler TM, Yen SS. The nocturnal rise of plasma testosterone in pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;38:710–713
20. Faiman C, Winter JSD. Gonadotropins and sex hormone patterns in puberty: clinical data. In: Grumbach M, Grave C, Mayer F, eds. *The Control of the Onset of Puberty*. New York, NY: John Wiley & Sons; 1974:32–61
21. Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 2006;17:337–347
22. Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:1164–1171
23. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:405–413
24. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123:e752–762
25. Bordini BD, Littlejohn EE, Rosenfield RL. LH dynamics in overweight girls with premature adrenarche and slowly progressive sexual precocity. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:724696
102. Kuliev A, Rechitsky S, Tur-Kaspa I, Verlinsky Y. Preimplantation genetics: improving access to stem cell therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1054:223–227
103. Pennings G, Schots R, Liebaers I. Ethical considerations on preimplantation genetic diagnosis for HLA typing to match a future child as a donor of haematopoietic stem cells to a sibling. *Hum Reprod*. 2002;17(3):534–538
104. Dickens BM. Preimplantation genetic diagnosis and “savior siblings.” *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;88(1):91–96
105. Devolder K. Preimplantation HLA typing: having children to save our loved ones. *J Med Ethics*. 2005;31(10):582–586
106. Spriggs M. Is conceiving a child to benefit another against the interests of the new child? *J J Med Ethics*. 2005;31(6):341–342; discussion 343
107. Wolf SM, Kahn JB, Wagner JE. Using preimplantation genetic diagnosis to create a stem cell donor: issues, guidelines and limits. *J Law Med Ethics*. 2003;31(3):327–339
108. Kant I. *Grounding for the Metaphysics of Morals* (1785). Ellington J, translator. Indianapolis, IN: Hackett Publishing Co; 1981
109. Serota FT, August CS, O’Shea AT, Woodward WT Jr, Koch PA. Role of a child advocate in the selection of donors for pediatric bone marrow transplantation. *J Pediatr*. 1981;98(5):847–850

Dokończenie piśmiennictwa ze str. 28