



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η ενδοκρινολογία και φυσιολογία της προεφηβείας**

GRADUATE THESIS

**The endocrinology and physiology of preadolescence**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ/NAME OF STUDENT

**Ελευθερία - Ευαγγελία Γάλλου**

Eleftheria - Evangelia Gallou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Πέτρος Καρκαλούσος**

Petros Karkalousos

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2024



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

## **The endocrinology and physiology of preadolescence**

ELEFThERIA – EVANGELIA GALLOU

20678033

gallou.eleftheria@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

PETROS KARKALOUSOS

SECOND SUPERVISOR

MARIA TRAPALI

THIRD SUPERVISOR

CHRISTINA FOUNTZOULA

AIGALEO 2024

## Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 15/07/2024

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Πέτρος Καρκαλούσος	
2 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Μαρία Τράπαλη	
3 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Χριστίνα Φούντζουλα	

## **Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ελευθερία - Ευαγγελία Γάλλου του Λάμπρου, με αριθμό μητρώου 20678033 φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Όνομα φοιτήτριας

Ελευθερία - Ευαγγελία Γάλλου

Υπογραφή φοιτήτριας



ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ – ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΓΑΛΛΟΥ

## **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Πέτρο Καρκαλούσο, για την επίβλεψη, τη βοήθεια και την πολύτιμη καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω το φίλο μου, Νικόλα Ζουκόβσκυ, για τις χρήσιμες προτάσεις του και την εποικοδομητική κριτική.

## **Αφιερώσεις**

Αφιερώνω την παρούσα εργασία στην οικογένεια και τους φίλους μου για την απεριόριστη στήριξή τους κατά τη διάρκεια των δυσκολιών που αντιμετώπισα κατά τη συγγραφή της.

## Περίληψη

Η παρούσα μελέτη εμβαθύνει στη σύνθετη αλληλεπίδραση ορμονικών, φυσιολογικών, σωματικών και ψυχολογικών παραγόντων που διαμορφώνουν την προεφηβική ανάπτυξη. Μέσω της ενδελεχούς ανάλυσης, αποσαφηνίζεται η ολιστική φύση αυτής της μεταμορφωτικής φάσης και τονίζεται η περίπλοκη δυναμική των ορμονικών διακυμάνσεων και των φυσιολογικών προσαρμογών. Εξετάζοντας τη μετάβαση από την παιδική ηλικία στην προεφηβική και την εφηβεία, υπογραμμίζεται η συνέχεια της ανθρώπινης ωρίμανσης. Επιπρόσθετα, η ανάλυση των ομοιοτήτων και των διαφορών μεταξύ αυτών των σταδίων, παρέχει πολύτιμες γνώσεις για το πολύπλευρο ταξίδι της ανθρώπινης ανάπτυξης. Η εξερεύνηση βιοδεικτών και μεταβολίτων ως διαγνωστικά εργαλεία για την προεφηβική έναρξη προσδιορίζει οδούς για έγκαιρη ανίχνευση και παρέμβαση στην παιδιατρική ενδοκρινολογία. Τίθενται, επιπλέον, οι βάσεις για προληπτικές πρακτικές υγειονομικής περίθαλψης που στοχεύουν στη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων υγείας στην προεφηβική ηλικία. Με την επισήμανση των προκλήσεων των αναπτυξιακών διαταραχών, όπως η πρόωμη εφηβεία και η καθυστερημένη εφηβεία, προσφέρεται μια ολοκληρωμένη ανάλυση της αιτιολογίας και της διαχείρισής τους. Ακόμη, προτείνονται θεραπευτικές μέθοδοι και προληπτικές στρατηγικές για την ορθή ενημέρωση και τη συμβουλευτική των επαγγελματιών υγείας και των οικογενειών στην πλοήγηση αυτών των καταστάσεων. Συμπερασματικά, προάγεται η ολοκληρωμένη κατανόηση για την προεφηβική φυσιολογία και την ενδοκρινολογία, με ιδιαίτερη έμφαση στους μηχανισμούς που διέπουν αυτήν την κρίσιμη φάση της ανθρώπινης ανάπτυξης. Ο στόχος είναι η ενίσχυση των πρακτικών υγειονομικής περίθαλψης και η βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων για τα άτομα που αφορά, δηλαδή τα παιδιά προεφηβικής ηλικίας.

**Λέξεις κλειδιά:** ενδοκρινολογία, άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ), αδρεναρχή, βιοδείκτες, διαταραχές, φυσιολογία

## **Abstract**

The present study delves into the complex interplay of hormonal, physiological, physical, and psychological factors that shape preadolescent development. Through thorough analysis, the holistic nature of this transformative phase is clarified, and the complex dynamics of hormonal fluctuations and physiological adaptations are highlighted. By examining the transition from childhood to preadolescence and adolescence, the continuum of human maturation is underscored. Additionally, analyzing the similarities and differences between these stages provides valuable insights into the multifaceted journey of human development. Exploring biomarkers and changes as diagnostic tools for preadolescent onset identifies avenues for early detection and intervention in pediatric endocrinology. In addition, the foundations are laid for preventive healthcare practices aimed at optimizing health outcomes in preadolescence. Highlighting the challenges of developmental disorders, such as early puberty and delayed puberty, a comprehensive analysis of their etiology and management is offered. Furthermore, therapeutic methods and preventive strategies are suggested to properly inform and counsel health professionals and families in navigating these conditions. In conclusion, a comprehensive understanding of preadolescent physiology and endocrinology is advanced, with particular emphasis on the mechanisms governing this critical phase of human development. The goal is to strengthen healthcare practices and optimize outcomes for the individuals they concern, namely preadolescent children.

**Key words:** endocrinology, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, adrenarche, biomarkers, disorders, physiology



## Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας	iv
Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις	vi
Περίληψη	vii
Abstract	viii
Συντομογραφίες	xi
Πρόλογος	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	3
Κεφάλαιο 2. Η προεφηβική ηλικία	6
2.1. Η φυσιολογία της προεφηβείας	6
2.1.1. Εισαγωγικές πληροφορίες	6
2.1.2. Ο ρόλος της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών και του υποθαλαμο-υποφυσιο-γοναδικού άξονα (ΥΥΓ)	7
2.1.3. Ορμονική και νευρική ρύθμιση της προεφηβείας	9
2.1.4. Ο ρόλος του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 21 και της δυναμικής της ινσουλίνης στην προεφηβική ανάπτυξη	10
2.1.5. Οι ορμονικές μεταβολές της προεφηβείας στα κορίτσια	11
2.1.6. Οι ορμονικές μεταβολές της προεφηβείας στα αγόρια	12
2.2. Η ενδοκρινολογία της προεφηβείας	14
2.2.1. Οι επιδράσεις των ορμονών στην ανάπτυξη	14
2.2.2. Η παλμικότητα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών και η δυναμική των ορμονών στην εφηβική έναρξη	15
2.2.3. Η διακύμανση των γλυκοκορτικοειδών και των ανδρογόνων στην προεφηβεία	16
2.2.4. Οι σημαντικότερες ορμόνες της προεφηβείας	16
2.2.5. Η ενδοκρινολογία στα αγόρια κατά την προεφηβεία	18
2.2.6. Η ενδοκρινολογία στα κορίτσια στην προεφηβεία	19
2.3. Οι σωματικές μεταβολές της προεφηβείας	20
2.3.1. Αξιολόγηση των φυσικών αλλαγών - Σταδιοποίηση κατά Tanner	20
2.3.2. Ο ρυθμός της ανάπτυξης - Το ύψος	23
2.3.3. Η μεταμόρφωση των ιστών και των οργάνων κατά την προεφηβεία	24

2.4. Οι ψυχολογικές μεταβολές της προεφηβείας	26
2.4.1. Αιτιολογικοί παράγοντες ψυχολογικών μεταβολών στην προεφηβεία	26
2.4.2. Η συναισθηματική υγεία	27
2.4.3. Η σχέση της ψυχολογίας με την ανάπτυξη του εγκεφάλου	29
2.4.4. Προεφηβεία, κατάθλιψη και άλλες διαταραχές	30
<b>Κεφάλαιο 3. Η μετάβαση του παιδιού στην προεφηβεία και την εφηβεία</b>	<b>31</b>
3.1. Η σωματική μετάβαση στα διάφορα αναπτυξιακά στάδια	31
3.1.1. Η μετάβαση από την παιδική ηλικία στην προεφηβεία	31
3.1.2. Η μετάβαση από την προεφηβεία στην εφηβεία	32
3.2. Οι ψυχολογικές διακυμάνσεις στην εφηβεία	34
4.1. Εισαγωγή στους βιοδείκτες	36
4.2. Οι βασικότεροι βιοδείκτες της προεφηβείας	37
4.2.1. Μέτρηση προεφηβικών βιοδεικτών με βάση τη σταδιοποίηση Tanner	37
4.2.2. Οι μεταβολίτες της προεφηβείας	38
4.2.3. Εναλλακτικοί βιοδείκτες προεφηβείας	40
<b>Κεφάλαιο 5. Αναπτυξιακές Διαταραχές</b>	<b>43</b>
5.1. Εισαγωγικές πληροφορίες για τις αναπτυξιακές διαταραχές	43
5.2. Πρώιμη Εφηβεία	44
5.2.1. Ορισμός της πρώιμης εφηβείας	44
5.2.2. Αιτιολογικοί παράγοντες της πρώιμης εφηβείας	45
5.2.3. Σωματικές εκδηλώσεις της πρώιμης εφηβείας	46
5.2.4. Νευροενδοκρινικοί μηχανισμοί πρόωρης εφηβείας	47
5.2.5. Η γενετική προέλευση της πρώιμης εφηβείας	49
5.2.6. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την πρώιμη εφηβεία και ψυχοκοινωνικές συνέπειες	49
5.3. Καθυστερημένη Εφηβεία	50
5.3.1. Ορισμός της καθυστερημένης εφηβείας	50
5.3.2. Αιτίες καθυστερημένης εφηβείας	51
5.3.3. Ενδοκρινολογικής φύσεως αιτίες για την καθυστερημένη εφηβεία	54
5.3.4. Γονιδιακή συσχέτιση καθυστερημένης εφηβείας	54
5.3.5. Ψυχοσωματικές συνέπειες καθυστερημένης εφηβείας	56
5.4. Θεραπευτικές μέθοδοι των αναπτυξιακών διαταραχών	58
5.5. Προληπτικές μέθοδοι των αναπτυξιακών διαταραχών	59

<b>Κεφάλαιο 6. Επίλογος</b>	<b>61</b>
<b>Αναφορές</b>	<b>62</b>

## Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone	Εκλυτική Ορμόνη των Γοναδοτροπινών
FSH	Follicle-Releasing Hormone	Ωθυλακιοτρόπος Ορμόνη
LH	Luteinizing Hormone	Ωχρινοτρόπος ορμόνη
GPR54	G-Protein coupled Receptor 54	Υποδοχέας 54 συζευγμένος με πρωτεΐνη G
Kiss-1	Kisspeptin 1 Gene	Γονίδιο κισπεπτίνης 1
KISS1R	Kisspeptin 1 Receptor	Υποδοχέας κισπεπτίνης 1
NKB	Neurokinin B	Νευροκινίνη Β
Dyn	Dynorphin	Δυνορφίνη
KNDy	Kisspeptin-Neurokinin-Dynorphin neurons	Νευρώνες Κισπεπτίνης-Νευροκινίνης-Δυνορφίνης
NK3R	Neurokinin 3 Receptor	Υποδοχέας Νευροκινίνης 3
KOR	Kappa Opioid Receptor	Υποδοχέας Καππα-Οπιοειδών
TAC3	Tachykinin 3	Ταχυκινίνη 3
NPY	Neuropeptide Y	Νευροπεπτίδιο Υ
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid	Γάμμα-Αμινοβουτυρικό Οξύ
FGF-21	Fibroblast Growth Factor 21	Παράγοντας των ινοβλαστών 21
DHEA	Dehydroepiandrosterone	Δεϋδροεπιανδροστερόνη
DHEAS	Dehydroepiandrosterone Sulfate	Θεική Δεϋδροεπιανδροστερόνη
InsI3	Insulin-like 3 Factor	Ινσουλινόμορφος Παράγοντας 3
AR	Androgen Receptor	Υποδοχέας Ανδρογόνων
DHT	Dihydrotestosterone	Διυδροτεστοστερόνη
AMH	Anti-Müllerian Hormone	Αντιμυλλεριανή Ορμόνη
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone	Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος Ορμόνη
ADS	Androstenedione	Ανδροστενεδιόνη
GH	Growth Hormone	Αυξητική Ορμόνη

IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1	Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1
TGF-β	Transforming growth factor beta	Μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας βήτα
SMR	Sexual Maturity Rating	Αξιολόγηση Σεξουαλικής Ωριμότητας
MIS	Müllerian inhibiting substance	Μυλλεριανή Ανασταλτική Ουσία
MKRN3	Makorin Ring Finger Protein 3	Πρωτεΐνη Δακτυλίου Μακόριν 3
ASA	Antisperm Antibodies	Αντισπερματικά Αντισώματα
ALP	Alkaline Phosphatase	Αλκαλική Φωσφατάση
DBP	Vitamin D-Binding Protein	Δεσμευτική πρωτεΐνη Βιταμίνης D
TF	Transferrin	Οροτρανσφερίνη
BALP	Bone Alkaline Phosphatase	Ειδική για τα οστά αλκαλική φωσφατάση
IGFBP3	Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 3	Δεσμευτική Πρωτεΐνη 3 Ινσουλινόμορφου Παράγοντα
PTHrP	Parathyroid Hormone-Related Protein	Πρωτεΐνη σχετιζόμενη με παραθορμόνη
CVM	Cervical Vertebral Maturation	Σταδιοποίηση της Αυχενικής Σπονδυλικής ωρίμανσης
SMIs	Skeletal Maturation Indexes	Δείκτες Σκελετικής Ωριμότητας
IGF179	Insulin-like Growth Factor 179	Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 179
BMI	Body Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
PP	Precocious Puberty	Πρώιμη Εφηβεία
CPP	Central Precocious Puberty	Κεντρική Πρώιμη Εφηβεία
MRF	Myogenic Regulatory Factor	Μυογενετικός ρυθμιστικός παράγοντας
CAH	Congenital adrenal hyperplasia	Συγγενής Υπερπλασία των Επινεφριδίων
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate	Μονοφωσφορική Κυκλική Αδενοσίνη
DLK1	Delta Like non-canonical Notch ligand 1	Όμοιος με Δέλτα Μη-Κανονικός συνδέτης Notch 1
CDPG	Constitutional Delay of Puberty and Growth	Καθυστέρηση της Εφηβείας και της Ανάπτυξης

HH	Hypogonadotropic Hypogonadism	Υπογοναδοτροπικός Υπογοναδισμός
TRS	Testicular Regression Syndrome	Σύνδρομο Ορχικής Παλινδρόμησης
CHH	Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism	Συγγενή Υπογοναδοτροπικό Υπογοναδισμό
ANOS1	Anosmin 1 gene	Γονίδιο ανοσμίνης 1
PROK2	Prokineticin 2 gene	Γονίδιο της προκινητικίνης 2
PROK2R	Prokineticin 2 gene Receptor	Υποδοχέας του γονιδίου της προκινητικίνης 2
FGFR1	Fibroblast Growth Factor Receptor 1	Υποδοχέας 1 του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών
CHD7	Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 7	Πρωτεΐνη δέσμησης DNA χρωμοδομενούς ελικάσης 7
CHARGE	Coloboma, Heart Defects, Atresia choanae , Growth Retardation, Genital abnormalities, and ear Abnormalities	Κολοβώματα, καρδιακά ελαττώματα, ατρησία των χοάνων , καθυστέρηση της ανάπτυξης, ανωμαλίες των γεννητικών οργάνων και ανωμαλίες των αυτιών
LIN28B	Lin-28 homolog B	Lin-28 ομόλογο Β
LEPR	Leptin Receptor	Υποδοχέας Λεπτίνης
TAC3R	Tachykinin 3 Receptor	Υποδοχέας Ταχυκινίνης 3
HESX1	HESX homeobox 1	
PROP1	PROP paired-like homeobox 1	
SIRT1	Sirtuin 1	Σιρτουΐνη 1
NEGR1	Neuronal Growth Regulator 1	Ρυθμιστής Νευρωνικής Ανάπτυξης 1
TMEM18	Transmembrane Protein 18	Διαμεμβρανική Πρωτεΐνη 18
SEC16B	endoplasmic reticulum export factor	εξαγωγικός παράγοντας ενδοπλασματικού δικτύου
GnRHR	Gonadotropin Releasing Hormone Receptor	Υποδοχέας της Εκλυτικής Ορμόνης των Γοναδοτροπίνων
HS6ST1	Heparan Sulfate 6-O-Sulfotransferase 1	Ηπαρική θειική 6-O-σουλφοτρανσφεράση 1
IGSF10	Immunoglobulin Superfamily Member 10	Μέλος 10 της Υπεροικογένειας ανοσοσφαιρινών

FTO	alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase	α-κετογλουταρική εξαρτώμενη διοξυγενάση
HPO	Hypothalamus- Pituitary – Ovaries	Υποθάλαμος-Υπόφυση-Ωοθήκες

## Πρόλογος

Προεφηβεία ορίζεται ως το στάδιο που συμβαίνει πριν από τη μετάβαση του παιδιού στην εφηβική ηλικία. Αυτό χαρακτηρίζεται από αλλαγές στην ψυχολογία, τον τρόπο σκέψης και το σώμα του παιδιού, οι οποίες πραγματοποιούνται ομαλά και δεν γίνονται άμεσα αντιληπτές (Galenson, 1964a). Οι επιστήμονες τοποθετούν την προεφηβεία στο ηλικιακό εύρος των εννέα με έντεκα ετών, την οποία διαδέχεται η πρώιμη εφηβεία, που αναφέρεται σε ηλικίες μεταξύ των έντεκα με δεκατεσσάρων ετών (Eccles, 1999). Παρόλο που αποτελεί μεταβατικό και όχι κύριο στάδιο της ανάπτυξης του ανθρώπου, είναι ουσιώδες να γνωστοποιούνται όλες οι διαδικασίες που πραγματοποιούνται κατά την προεφηβεία, η οποία είναι πλήρως διαμορφωτική για την εξέλιξη του χαρακτήρα και τη σωματική διάπλαση του παιδιού.

Στην παρούσα εργασία εξετάζονται η φυσιολογία, η ενδοκρινολογία και η ψυχολογία των ατόμων προεφηβικής ηλικίας. Γίνεται, επιπλέον, η αναγκαία διάκριση ανάμεσα στα ηλικιακά στάδια της παιδικής ηλικίας, της προεφηβείας και της εφηβείας με κριτήριο τις σωματικές, ορμονικές και ψυχολογικές μεταβολές που οι νέοι άνθρωποι βιώνουν κατά τη μετάβασή τους από το ένα στάδιο στο άλλο. Η προεφηβεία περιλαμβάνει ένα περίπλοκο σύνολο μεταβολών που πραγματοποιούνται επί μακρόν σε νευρικό και ενδοκρινολογικό επίπεδο, οι οποίες οδηγούν σε αλλαγές στη μορφολογία του σώματος, με σημαντικότερη την ωρίμανση των πρωτευόντων και δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου και τελικά την απόκτηση πλήρους αναπαραγωγικής ωριμότητας (Bonnie and Backes, 2019a). Για την αξιολόγηση των διαφόρων σταδίων της προεφηβείας στα οποία παρατηρούνται χαρακτηριστικές σωματικές και ορμονικές αλλαγές, χρησιμοποιείται το σύστημα κατάταξης «Στάδια κατά Tanner» (Breehl and Caban, 2023a). Η σωματική ανάπτυξη σχετίζεται με τη χημική ωρίμανση των ιστών και περιλαμβάνει αύξηση στην οστική και την άλιπη μάζα (Siervogel, 2023). Στο στάδιο της προεφηβείας στα αγόρια παρατηρείται αύξηση ορχικού όγκου και πολλαπλασιασμός τριχών στην ηβική περιοχή, που πυροδοτείται από τα ανδρογόνα. Από την άλλη, τα κορίτσια στην προεφηβεία αναπτύσσονται σε ύψος ταχύτατα, εμφανίζεται η εμμηναρχή και αυξάνονται οι τρίχες στην ηβική περιοχή, ανεξάρτητα από την ωρίμανση των γονάδων της υπόφυσης (Parent, 2003).

Σημείο κατατεθέν της προεφηβείας αποτελεί το στάδιο της «λανθάνουσας κατάστασης», κατά το οποίο τα παιδιά τείνουν να γίνονται καλύτερα στη διαχείριση των συναισθημάτων και των ιδεών τους. Τόσο η λανθάνουσα κατάσταση κατά την προεφηβεία όσο και η ίδια η προεφηβεία είναι πολύ χρήσιμες στην προετοιμασία για την εφηβεία, καθώς εξυπηρετούν την οικοδόμηση μηχανισμών στους νέους ώστε να αντιμετωπίσουν τις αλλαγές που συμβαίνουν στο σώμα τους και να κυριαρχήσουν έναντι του περιβάλλοντος, το οποίο πια βλέπουν με διαφορετική οπτική (Galenson, 1964b). Ο καθοριστικός ορμονικός παράγοντας της έναρξης της



προεφηβείας δεν είναι ακόμη σαφής, αλλά πιστεύεται ότι προέρχεται από την συντονισμένη λειτουργία των γενετικών σημάτων συγκεκριμένων ορμονών (Howard, 2021a).

Η διάγνωση της προεφηβείας μπορεί να βασιστεί σε νέους ορμονολογικούς δείκτες, οι οποίοι επισημαίνονται και μελετώνται στην παρούσα εργασία. Δύο είναι τα βασικά βιολογικά στοιχεία που βοηθούν στην κατανόηση του συνδέσμου μεταξύ της προεφηβείας και της εφηβείας - η αδρεναρχή και η γοναδαρχή (Bonnie and Backes, 2019b). Μέσω αυτού του έργου αναζητούνται και περιγράφονται, επίσης, διαγνωστικά πρωτόκολλα για την προεφηβεία και για διάφορες δυσλειτουργίες σχετικές με αυτήν. Ο στόχος είναι να προσδιοριστεί επιστημονικά η προεφηβεία και να οι μετριάσουν οι ανακρίβειες που συνοδεύουν τον όρο αυτόν, καθώς και να αποκαλυφθεί η κλινική εικόνα των ανωμαλιών συνήθως τον συνοδεύουν. Η σαφής κατανόηση των περίπλοκων ορμονικών οδών που περιλαμβάνει η προεφηβεία μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη της ομαλής εξέλιξής της ή στην προειδοποίηση για την ύπαρξη κάποιας δυσλειτουργίας (Khan, 2019). Μία από τις κυριότερες δυσλειτουργίες είναι η πρώιμη εφηβεία, που είναι η έναρξη της εφηβείας σε κορίτσια νεότερα των οκτώ ετών και σε αγόρια νεότερα των εννέα ετών (Kim *et al.*, 2023), ενώ στον αντίποδα βρίσκεται η καθυστερημένη εφηβεία, η οποία ορίζεται ως η απουσία των φυσικών χαρακτηριστικών της εφηβείας από μία ορισμένη ηλικία (Dye, Nelson and Diaz-Thomas, 2018).

## Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Η μελέτη των αναπτυξιακών σταδίων του ανθρώπου είναι κρίσιμη για πολυάριθμους λόγους. Αρχικά, είναι απαραίτητη η κατανόηση της σωματικής, διανοητικής, συναισθηματικής και κοινωνικής ανάπτυξης από τη βρεφική έως την ενήλικη ζωή και η αναγνώριση των αναπτυξιακών οροσήμων. Επιτυγχάνεται, επίσης, η ευζωία και ευημερία των ανθρώπων, ενώ παράλληλα προωθείται και εξελίσσεται η επιστημονική γνώση για περαιτέρω διερεύνηση σε τομείς όπως η γενετική, οι νευροεπιστήμες και η ψυχολογία.

Ειδικότερα, το στάδιο της προεφηβείας αποτελεί ένα ορόσημο στην ανθρώπινη ανάπτυξη, το οποίο, αν και απόλυτα κρίσιμο, δεν έχει διερευνηθεί εκτεταμένα και ελάχιστες πληροφορίες και λεπτομέρειες υπάρχουν διαθέσιμες για αυτό. Η περίοδος αυτή πιθανώς αμελείται και επισκιάζεται εξαιτίας της μεταβατικής και αόριστης φύσης της, η οποία την καθιστά δευτερεύουσα μπροστά στις δραματικές σωματικές, ψυχολογικές και κοινωνικές μεταβολές που χαρακτηρίζουν την ακριβώς επόμενη, πιο εμφανή και ευρέως γνωστή περίοδο, την εφηβεία. Η προεφηβεία υπολείπεται σε ξεκάθαρους δείκτες σε σχέση με την εφηβεία και αυτή η ασάφεια καθιστά δύσκολο τον ακριβή προσδιορισμό και τη μελέτη της, ενώ παράλληλα είναι περίπλοκη και πολύπλευρη και απαιτεί μακροχρόνιες και δαπανηρές μελέτες. Υπάρχουν, επίσης, δεοντολογικοί περιορισμοί για τη διεξαγωγή μελετών που αφορούν παιδιά σε αυτό το αναπτυξιακό στάδιο που μπορεί να περιορίσουν το βάθος της έρευνας σε αυτόν τον τομέα. Η συλλογή δεδομένων με κύριους συμμετέχοντες τα παιδιά υπογραμμίζουν ζητήματα σχετικά με την συγκατάθεσή τους, την προστασία τους από βλάβες και την εμπιστευτικότητα (Neill, S.J., 2005).

Η εμβάθυνση και η διευρυμένη έρευνα στον τομέα της προεφηβείας είναι, ωστόσο, απαραίτητη. Η κατανόηση των ραγδαίων αλλαγών που παρατηρούνται κατά τη μετάβαση από την παιδική στην εφηβική ηλικία μπορεί να βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας, τους παιδαγωγούς και τους γονείς να υποστηρίξουν επιτυχημένα τα παιδιά τους. Η αντίληψη των ορμονικών αλλαγών και της απότομης σωματικής ανάπτυξης που χαρακτηρίζουν την προεφηβεία είναι απαραίτητη για την παροχή κατάλληλης ιατρικής φροντίδας και για την αντιμετώπιση θεμάτων διατροφής, σωματικής άσκησης και σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης. Μία ενδελεχής και εμπειριστατωμένη έρευνα στην προεφηβεία μπορεί να αναδιαμορφώσει τις παιδαγωγικές πρακτικές, ώστε το παιδί να επωφελείται στο έπακρο και να αισθάνεται ασφάλεια και προστασία στο σχολικό περιβάλλον, καθώς και να παρέχει στους γονείς μια σφαιρική και ολόπλευρη αντίληψη των αναπτυξιακών και ψυχολογικών μεταβολών που βιώνει το παιδί τους, με σκοπό να τους βοηθήσει να προσφέρουν σε αυτό την κατάλληλη καθοδήγηση, υποστήριξη και ένα ευνοϊκό και γαλήνιο περιβάλλον ανατροφής.

Πιο συγκεκριμένα, η έρευνα της προεφηβείας στον τομέα της Ιατρικής και των Βιοϊατρικών Επιστημών είναι εξαιρετικά ωφέλιμη και εποικοδομητική. Αρχικά, με τη διευκρίνιση των βασικών στοιχείων που την χαρακτηρίζουν, καθίσταται εύκολη η παρακολούθηση της φυσιολογικής ανάπτυξης και ο εντοπισμός πιθανών αποκλίσεων από αυτή που μπορεί να απαιτούν ιατρική φροντίδα. Για παράδειγμα, μπορούν να διαπιστωθούν πρώιμα σημάδια ορμονικών ανισορροπιών, αναπτυξιακών διαταραχών και αναπαραγωγικών προβλημάτων, επιτρέποντας της παρέμβαση της Ιατρικής για την άμβλυνση των επιπτώσεών τους. Ο κίνδυνος εμφάνισης χρόνιων παθήσεων αργότερα στη ζωή, όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι επίσης δυνατόν να περιοριστεί με αποδεδειγμένα αποτελεσματικά προληπτικά μέτρα. Η διεξοδική μελέτη της φυσιολογίας των προεφήβων μπορεί να φέρει στο φως τη δημιουργία αποδοτικότερων θεραπευτικών τεχνικών για ένα ευρύ φάσμα παθήσεων, ενώ παράλληλα επιτυγχάνονται σπουδαίες πρόοδοι στην αναπαραγωγική υγεία, στην κατανόηση της ενδοκρινούς λειτουργίας και τον προσδιορισμό βιοδεικτών.

Είναι φανερό ότι η προεφηβεία, η σύντομη χρονική περίοδος που λειτουργεί ως μεσολαβητής ανάμεσα στην παιδική ηλικία και την εφηβική, αποτελεί ένα στάδιο σύνθετο, κυρίως λόγω των αμέτρητων μεταβολών που σημειώνονται σε πολλές πτυχές της οντότητας του ανθρώπου, όπως η ψυχολογία, η φυσιολογία, η ανατομία και η ενδοκρινολογία. Αξιοσημείωτος είναι ο τρόπος που αλλάζει ριζικά ο μηχανισμός σκέψης του παιδιού, αφού αυτό καλείται να αναπτύξει ικανότητες διαχείρισης προβλημάτων και καταστάσεων, καθώς και να ξεφύγει από την απόλυτη λογική που βασίζεται σε σταθερές ιδέες και κανόνες και να αρχίσει να σκέφτεται πιο αφηρημένα και διευρυμένα (Galenson, 1964c). Στις προεφηβικές ηλικίες, οι οποίες ανήκουν στο εύρος μεταξύ των εννέα και έντεκα ετών, γίνεται αισθητή η σωματική μεταμόρφωση των παιδιών, η οποία οφείλεται σε μία σειρά εξελισσόμενων ενδοκρινολογικών και φυσιολογικών γεγονότων. Η ξαφνική αυτή στροφή σε έναν διαφορετικό τρόπο σκέψης, σε συνδυασμό με τις απότομες σωματικές αλλαγές αποδεικνύει ότι η προεφηβεία είναι μία ευάλωτη περίοδος με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συναισθηματικών προβλημάτων (Bacter, C. et al. 2021a), γεγονός που τονίζει τη ζωτική σημασία της επιδίωξης της ψυχολογικής υγείας και της συναισθηματικής αυτορρύθμισης σε αυτό το στάδιο της ζωής.

Η μετάβαση του παιδιού στην προεφηβική ηλικία μπορεί να προσδιοριστεί από χαρακτηριστικά στάδια, όπως η ανακατανομή του σωματικού λίπους και του μυϊκού ιστού και η ωρίμανση των αναπαραγωγικών οργάνων, τα οποία συντονίζονται όλα από το ενδοκρινολογικό σύστημα πριν από την εμφάνιση των σημάδιων της προεφηβείας, ενώ ο συντονισμός αυτός αρχίζει να οργανώνεται πριν τη γέννηση (Adams, R.G. and Berzonsky, D.M., 2006). Ειδικότερα, επιστημονικοί όροι έχουν διαμορφωθεί για την περιγραφή και τη διάκριση των ορμονικών και σωματικών αλλαγών που σχετίζονται με την φυσιολογία, με βασικότερους την αδρεναρχή και

την γοναδαρχή. Πρωταγωνιστικό ρόλο στις μεταβολές που υφίσταται ο παιδικός οργανισμός έχει η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH), η οποία συνιστά τμήμα του πρωταρχικού ελέγχου που έχει το κεντρικό νευρικό σύστημα στην προεφηβεία αγοριών και κοριτσιών (Alotaibi, M.F., 2019a). Κυρίαρχο ρόλο, επίσης, στη σηματοδότηση για την έναρξη της εφηβείας και στη διατήρηση της φυσιολογίας και της γονιμότητας στα αγόρια και στα κορίτσια έχει ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ), ενώ αξιοσημείωτες κρίνονται και όλες οι νευροφυσιολογικές αλληλεπιδράσεις και η αναγνώριση των παραγόμενων ή ανεσταλμένων ορμονών για την διατύπωση της υγιούς προεφηβείας.

Η ορθά διευκρινισμένη υγιής προεφηβεία είναι η προϋπόθεση για τη διάγνωση των διαταραχών και των παθολογικών στοιχείων που συναντώνται κοντά σε αυτή την ηλικιακή βαθμίδα. Οι δυσλειτουργίες αυτές μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες στην υγεία, σε τέτοιο βαθμό ώστε να είναι ικανές να ακολουθήσουν έναν άνθρωπο μέχρι και την ενήλικη ζωή του. Κάποιες από αυτές τις συνέπειες περιλαμβάνουν την ανικανότητα επιτυχούς αναπαραγωγής και ανατροφής απογόνων ικανών να αναπαραχθούν επιτυχώς (Cameron, N., 2012a), την ορμονική ανισορροπία και την καθυστερημένη σκελετική ανάπτυξη, ψυχοκοινωνικά προβλήματα, ακόμη και την διακινδύνευση της ακεραιότητας και της ζωής του παιδιού (Tremblay, L. and Frigon, J.-Y., 2021a). Για το λόγο αυτό, η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση των διαταραχών της προεφηβείας είναι αναγκαία και θα ήταν ιδιαίτερα ωφέλιμο η σχετική επιστημονική έρευνα και προσπάθεια εύρεσης κατάλληλων θεραπειών να διεξάγεται ενδελεχώς, προσεκτικά και αδιάκοπα.

## **Κεφάλαιο 2. Η προεφηβική ηλικία**

### **2.1. Η φυσιολογία της προεφηβείας**

#### **2.1.1. Εισαγωγικές πληροφορίες**

Η φυσιολογία στην προεφηβεία έχει άμεση σχέση με δύο βασικά αναπτυξιακά στάδια, την αδρεναρχή και τη γοναδαρχή. Η αδρεναρχή παρατηρείται μεταξύ των ηλικιών των πέντε και των εννέα ετών και σχετίζεται με την εμφάνιση των ανδρογόνων, χωρίς όμως να οδηγεί σε ορατές αλλαγές. Από την άλλη, η γοναδαρχή αφορά μεγαλύτερες ηλικίες, δηλαδή παιδιά από εννέα έως έντεκα ετών και σε αυτή πρωταγωνιστούν η τεστοστερόνη και η αύξηση της οιστραδιόλης (Schäfer, L. et al. 2020). Η αδρεναρχή ορίζεται ως την έναρξη έκκρισης των επινεφριδιακών ορμονών, ενώ η γοναδαρχή ως την έναρξη έκκρισης των στεροειδών ορμονών του φύλου (Alotaibi, M.F., 2019b). Αναλυτικότερα, τα στάδια που διακρίνονται κατά τη μετάβαση του παιδιού σε έφηβο είναι πέντε και περιλαμβάνουν το σωματικό «αναπτυξιακό άλμα», τις αλλαγές στην κατανομή του λίπους και του μυϊκού ιστού, την ενισχυμένη δύναμη και αντοχή, λόγω της ανάπτυξης του κυκλοφορικού και του αναπνευστικού συστήματος, την ωρίμανση των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου και των αναπαραγωγικών οργάνων, καθώς αλλαγές στο ενδοκρινολογικό σύστημα που ρυθμίζουν όλα αυτά τα γεγονότα (Adams, R.G. and Berzonsky, D.M., 2006). Γενικά, όλες οι διαδικασίες που συμβαίνουν κατά τη μετάβαση αυτή επηρεάζονται από την αλληλεπίδραση γενετικών, διατροφικών, περιβαλλοντικών και ορμονικών παραγόντων.

Το φαινόμενο της «εκρηκτικής εφηβικής ανάπτυξης» εμφανίζεται στα παιδιά που μόλις μπαίνουν στην εφηβεία και είναι ένα πολύ χαρακτηριστικό φαινόμενο στην αναπτυξιακή πορεία τους. Πρόκειται για την αιφνίδια και κλιμακούμενη σωματική ανάπτυξη που προηγείται από την ενεργοποίηση των γονάδων και συνιστά τον βασικό δείκτη έναρξης της εφηβείας, που σαφέστατα διαχωρίζει την προεφηβεία από την εφηβεία (Kohen-Raz, R., 1974a). Στα κορίτσια, το φαινόμενο αυτό παρατηρείται στα δέκα με δώδεκα έτη ζωής, ενώ στα αγόρια στα δώδεκα με δεκατέσσερα (Carskadon, M.A., 2002a). Ακολούθως, η ενεργοποίηση των γονάδων προκύπτει από τις ορμονικές αλλαγές που οφείλονται στη λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και οδηγεί στη σεξουαλική ωρίμανση. Συνολικά, ο εγκέφαλος ελέγχει την έντονη σωματική ανάπτυξη και την αναπαραγωγική ωρίμανση (Kohen-Raz, R., 1974b).

Για την καλύτερη περιγραφή των ορμονικών και σωματικών μεταβολών που συνδέονται με τη φυσιολογία της προεφηβείας έχουν δημιουργηθεί ενδεικτικοί όροι. Δύο από τους πιο διακεκριμένους αποτελούν η αδρεναρχή και η γοναδαρχή, αλλά σημαντικοί είναι επίσης και οι όροι «εμμηναρχή» και «σπερμαρχή», που χρησιμοποιούνται για την επισήμανση της πρώτης εμμήνου ρύσης και της αρχής παραγωγής σπερματοζωαρίων αντίστοιχα, καθώς και η θηλαρχή,

δηλαδή η αρχή ανάπτυξης του μαστού στα κορίτσια, με την εφηβarchή, που δηλώνει την πρώτη εμφάνιση τριχών στις περιοχές των γεννητικών οργάνων και τις μασχάλες (Alotaibi, M.F., 2019c).

### **2.1.2. Ο ρόλος της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών και του υποθαλαμο-υποφυσιο-γοναδικού άξονα (ΥΥΓ)**

Η προεφηβεία και στα δύο φύλα πρωταρχικά ελέγχεται από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Συγκεκριμένα, κύρια συμμετοχή στον έλεγχο αυτό έχει η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών GnRH. Η GnRH είναι ένα δεκαπεπτίδιο που συνδέεται με υποδοχείς των γοναδοτρόπων κυττάρων της πρόσθιας υπόφυσης που συνθέτουν και αποθηκεύουν και τις δύο γλυκοπρωτεϊνικές γοναδοτροπίνες: την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) και την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH), που δρουν απευθείας στις γονάδες. Το δεκαπεπτίδιο αυτό αρχίζει να απελευθερώνεται με εκρηκτικό ρυθμό στο υποφυσιακό πυλαίο σύστημα, όταν οι νευρώνες του έχουν ωριμάσει και ενεργοποιούνται υπό φυσιολογικές συνθήκες. Ακολούθως, το ίδιο μεταφέρεται στις υποφυσιακές γοναδοτροπίνες, με αποτέλεσμα τη σύνθεση και την παραγωγή των γοναδοτροπινών στην κυκλοφορία (Boswell, H.B., 2014a).

Αναλυτικότερα, η GnRH υπόκειται σε νευροενδοκρινή ρύθμιση από τον υποθαλαμο-υποφυσιο-γοναδικό άξονα (ΥΥΓ). Αυτός ο άξονας είναι καλά αναπτυγμένος κατά τη γέννηση, καταστέλλεται τα πρώτα παιδικά χρόνια κι επανενεργοποιείται κατά την έναρξη της εφηβείας (Alotaibi, M.F., 2019d). Για τη διέγερση των νευρώνων της GnRH, απαιτείται η έκκριση της κισπεπτίνης από τους νευρώνες «Kiss-1», η οποία πρόκειται για το κυρίαρχο στοιχείο της «γεννήτριας υποθαλαμικών παλμών» και προσαρμόζεται στον υποδοχέα GPR54 των νευρώνων της GnRH. Η κισπεπτίνη είναι ένα υποθαλαμικό πεπτίδιο, κωδικοποιείται από το Kiss-1 γονίδιο και η δράση της ρυθμίζεται από τον υποδοχέα «κισπεπτίνη 1» ή «KISS1R» (Alotaibi, M.F., 2019e). Οι κισπεπτίνες εξυπηρετούν, επίσης, το σύστημα αρνητικής ανάδρασης, που περιλαμβάνει τον υποθάλαμο και τις γοναδικές στεροειδείς ορμόνες και είναι σαφέστατα το κατάλληλο εργαλείο τη μετάδοση σημάτων από το εσωτερικό και το εξωτερικό περιβάλλον χρήσιμων για την έναρξη της διαδικασίας της εφηβείας. Οι πολυδιάστατες λειτουργίες των κισπεπτινών συμπεριλαμβάνουν και τον έλεγχο του ρυθμού εξέλιξης της εφηβείας, με το συντονισμό του μεταβολισμού και του αναπαραγωγικού άξονα. Η έκφραση των υποθαλαμικών αυτών πεπτιδίων ρυθμίζεται από τη λεπτίνη, την ινσουλίνη και την ορμόνη της πείνας γκρελίνη, οι οποίες θεωρούνται σήματα παχυσαρκίας (Boswell, H.B., 2014b).

Οι νευρώνες «Kiss-1» που εκφράζουν τις κισπεπτίνες κωδικοποιούνται από το γονίδιο KISS 1 και εντοπίζονται αποκλειστικά στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Αυτός είναι η θέση της «γεννήτριας των υποθαλαμικών παλμών». Οι νευρώνες «Kiss-1» συνεκφράζουν τα πεπτίδια νευροκίνη Β (NKB) και δυνορφίνη Α (Dyn) (KNDy νευρώνες), που ρυθμίζουν την GnRH μέσω των

υποδοχών νευροκινίνης 3 και καππα-οπιουιδών αντίστοιχα (NK3R και KOR). Λεπτομερέστερα, η νευροκινίνη Β (NKΒ) είναι ένα πεπτίδιο ταχυκινίνης που κωδικοποιείται από το γονίδιο TAC3 και η δράση του, που είναι ενισχυτική στην απελευθέρωση της GnRH, ρυθμίζεται από τον υποδοχέα νευροκινίνης 3 (NK3R), ο οποίος κωδικοποιείται από το ίδιο γονίδιο. Η δυνορφίνη Α (Dyn) είναι ένα ενδογενές οπιουειδές πεπτίδιο που ελέγχει την ανασταλτική ανάδραση της προγεστερόνης στην παλμική απελευθέρωση της GnRH, δράση η οποία ρυθμίζεται από τον υποδοχέα κάππα-οπιουιδών (KOR)(Alotaibi, M.F., 2019f). Ο υποθαλαμικός νευρώνας νευροπεπτίδιο Υ (NPY) έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει τους GnRH νευρώνες, σε αντίθεση με τη λεπτίνη, η οποία διακόπτει τη δράση του νευροπεπτιδίου Υ, εξυπηρετώντας την ενεργοποίηση της έκκρισης της GnRH. Το NPY σχετίζεται με την πρόσληψη τροφής και τις συμπεριφορές που σχετίζονται με την αναπαραγωγή και φαίνεται να έχει κεντρικό ρόλο στη νευροενδοκρινική συγκράτηση της έκκρισης GnRH κατά την προεφηβεία (Boswell, H.B., 2014c). Αξιόλογο μονοπάτι για τη διέγερση της απελευθέρωσης της GnRH και την συμμετοχή στην επιστροφή της παλμικής της δραστηριότητας κατά την εφηβεία αποτελεί το γλουταμικό. Ο καταρράκτης των γεγονότων αυτών επηρεάζεται από απομακρυσμένα σήματα που σχετίζονται με περιβαλλοντικούς, γενετικούς, διατροφικούς και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες. Το αποτέλεσμα της εκρηκτικής αυτής έκκρισης της GnRH είναι μία παρόμοια εκρηκτική απελευθέρωση γοναδοτροπινών, δηλαδή ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) από την υπόφυση, οι οποίες ασκούν την ενισχυτική τους δράση στις γονάδες. Κατά την προεφηβεία, η αύξηση στα επίπεδα της κυκλοφορούμενης LH είναι πολύ μεγαλύτερη από εκείνη της FSH και στα δύο φύλα. Η τελική συμμετοχή του υποθαλαμο-υπόφυσιο-γοναδικού άξονα είναι η παραγωγή γαμετών και στεροειδών ορμονών του φύλου, οι οποίες επιδρούν στο σώμα με την ανάπτυξη των δευτερευόντων σεξουαλικών χαρακτηριστικών στην προεφηβεία. Συμπερασματικά, ο άξονας ΥΥΓ είναι ουσιώδης για την έναρξη της εφηβείας και τη διατήρηση της υγιούς φυσιολογίας και γονιμότητας (Boswell, H.B., 2014d).

Προϋπόθεση για την ανάπτυξη των δευτερευόντων σεξουαλικών χαρακτηριστικών και την έναρξη έκκρισης γοναδικών ορμονών αποτελεί να έχουν προηγηθεί ορισμένες διαδικασίες διαφοροποίησης, που εμφανίζονται κατά την πρώιμη εμβρυϊκή ζωή. Ειδικότερα, η αδιαφοροποίητη γονάδα είναι η ίδια για τα αγόρια (XY) και τα κορίτσια (XX) μέχρι την έβδομη εβδομάδα. Εκείνη την εβδομάδα, στο XY έμβρυο ο μυελικός ιστός της αδιαφοροποίητης γονάδας αρχίζει να διαφοροποιείται στο εμβρυϊκό ωάριο, ενώ στο XX έμβρυο ο κυτταρικός φλοιός της αδιαφοροποίητης γονάδας αρχίζει να διαφοροποιείται στο εμβρυϊκό ωάριο την ένατη εβδομάδα.

Κατά την παιδική ηλικία, το ωάριο και ο όρχις δεν εμφανίζουν κάποια δραστηριότητα. Στα αγόρια, τα κύτταρα του Leydig, που είναι η κύρια πηγή τεστοστερόνης ή ανδρογόνων στους

άντρες, απενεργοποιούνται μερικές εβδομάδες μετά από τη γέννηση και μετατρέπονται σε μεσεγχυματικά. Η ηβική ανάπτυξη ξεκινά με μία αύξηση της συγκέντρωσης της LH του πλάσματος, του όγκου των όρχεων, καθώς και μία αρχική ακμή στην τεστοστερόνη. Ακολουθεί μία αύξηση της συγκέντρωσης της FSH του πλάσματος.

### **2.1.3. Ορμονική και νευρική ρύθμιση της προεφηβείας**

Στα κορίτσια, η πρώτη ορμονική ένδειξη της προεφηβείας είναι η αυξημένη παραγωγή της FSH, ενώ η LH πλάσματος παρατηρείται ελαφρώς πρώιμα ανεβασμένη. Τα επίπεδα της FSH είναι αυξημένα σε μικρότερες ηλικίες, δηλαδή στα πέντε με οκτώ έτη ζωής, σε σχέση με τα επίπεδα της LH, που εμφανίζουν υψηλότερες τιμές σε ηλικίες εννέα με δέκα ετών.

Κατά την προεφηβεία, λαμβάνουν χώρα ορισμένα νευροφυσιολογικά γεγονότα, τα οποία συνιστούν οι ρυθμιστές της GnRH. Πιο ειδικά, η έκκριση της GnRH ελέγχεται από συστήματα νευροδιαβιβαστών όπως η νορεπινεφρίνη, η επινεφρίνη, η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη, το γάμμα αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), το νευροπεπτίδιο Υ, η ακετυλοχολίνη, οι προσταγλανδίνες, τα οπιοειδή πεπτίδια και οι γλουταματεργικοί νευρώνες. Αυτά επιδρούν στους νευρώνες της GnRH πριν από την έναρξη της εφηβείας, ενώ για την διέγερση παραγωγής της GnRH στην εφηβεία χρειάζεται να περιοριστεί η ανασταλτική δράση του γαμμα αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), ενός νευροδιαβιβαστή που λειτουργεί ως «φρένο» που τοποθετείται στην υποθαλαμική δραστηριότητα της GnRH κατά την παιδική ηλικία (Boswell, H.B., 2014e). Πριν από την αρχή της εφηβείας, το σύστημα της GnRH περιορίζεται, είτε από κάποια ανασταλτική επίδραση στη «γεννήτρια παλμών» της GnRH, είτε από μειωμένη διεγερτική δραστηριότητα. Στο στάδιο της προεφηβείας, παρατηρείται μία «αφύπνιση» που συμβαίνει στο επίπεδο της «γεννήτριας παλμών» της GnRH. Η γεννήτρια αυτή είναι ένα διάχυτο δίκτυο που σχηματίζεται από νευρικά κύτταρα διάσπαρτα κατανεμημένα που βρίσκονται στις παρακοιλιακές και προοπτικές περιοχές του υποθαλάμου και εκκρίνουν GnRH (Ηλίας, Ι. and Αλεξίου Μ). Αυτή η «αφύπνιση» είναι η συνέπεια αλλαγών που συμβαίνουν στο δευτερεύον Κεντρικό Νευρικό Σύστημα από τις στεροειδείς ορμόνες και έχουν εκτεταμένες δράσεις. Η οιστραδιόλη και η τεστοστερόνη διανέμονται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, προωθούν την ωρίμανσή του και επηρεάζουν τη διαφοροποίηση των πυρήνων.

Στην ωρίμανση του νευρικού συστήματος βασίζεται επίσης και η πνευματική ανάπτυξη, η οποία σχετίζεται κι αυτή με την φυσιολογία της προεφηβικής ηλικίας. Για παράδειγμα, η πρώιμη εμφάνιση εφηβείας ως αποτέλεσμα ταχείας και εκτεταμένης ωρίμανσης του εγκεφάλου συνδέεται άμεσα με την πρόωρη πνευματική εξέλιξη. Στα κορίτσια, ο συσχετισμός αυτός εξαρτάται από την αξιολόγηση της εμμηναρχικής ηλικίας και των σωματικών χαρακτηριστικών, δηλαδή το βάρος και το ύψος. Κατά την απότομη σωματική ανάπτυξη γίνεται αισθητή η σχέση



μεταξύ ύψους και πνευματικής ικανότητας, ενώ φαίνεται να υποχωρεί όταν τα παιδιά περνούν αυτή τη φάση, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην επιβράδυνση της σωματικής ανάπτυξης κοντά ή μετά από την εμμηναρχή.

Από την άλλη, στα αγόρια το κριτήριο ελέγχου ύπαρξης σύνδεσης μεταξύ της φυσιολογικής σωματικής ανάπτυξης με την πνευματική ικανότητα είναι η εξέταση του σταδίου που εμφανίζονται τρίχες στην ηβική περιοχή και του ύψους. Μάλιστα, στην περίπτωση των αγοριών η σχέση αυτή φαίνεται να είναι αντίστροφη, δηλαδή μεγαλύτερη διανοητική ικανότητα παρατηρείται στα παιδιά που έχουν το μεγαλύτερο ύψος μετά το πέρας της προεφηβείας και ύστερα από τη φάση της αιφνίδιας σωματικής ανάπτυξης της εφηβείας. Ωστόσο, σε αγόρια μικρότερα των δώδεκα ετών, πριν το στάδιο της πρώιμης εφηβείας, απουσιάζει η σχέση ανάμεσα στην φυσιολογική ωρίμανση και την πνευματική. Αντίστοιχα, η ίδια σχέση εξαφανίζεται στα κορίτσια μετά από το στάδιο της εμμηναρχής. Συμπερασματικά, η φυσιολογική ανάπτυξη με τη διανοητική αλληλεπιδρούν ισχυρά και στα δύο φύλα, αλλά με διαφορετικό συγχρονισμό (Kohen-Raz, R., 1974c).

#### **2.1.4. Ο ρόλος του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 21 και της δυναμικής της ινσουλίνης στην προεφηβική ανάπτυξη**

Μία ακόμη κομβική αλληλεπίδραση για την περίοδο της προεφηβείας αποτελεί εκείνη μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη, του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 21 (FGF-21) και της μυοσκελετικής ανάπτυξης. Αρχικά, ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 21 (FGF-21) είναι μία ορμόνη που εκκρίνεται από το ήπαρ και το λιπώδη ιστό και λειτουργεί εν μέρει παρεμβαίνοντας στην ικανότητα των σκελετικών μυών να διατηρούν την ομοιόσταση της γλυκόζης. Αναλυτικότερα, είναι μία μυοκίνη που διευκολύνει την προσαρμογή του μεταβολισμού σε καταστάσεις νηστείας, ρυθμίζει την πρόσληψη γλυκόζης και είναι σημαντική για τις αναπτυξιακές πτυχές του μυοσκελετικού συστήματος. Διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα και θεωρείται δείκτης της υγείας των μιτοχονδρίων στο μυϊκό ιστό.

Κατά τα πρώιμα στάδια της εφηβείας εντοπίζονται διαφορές στην επεξεργασία και το μεταβολισμό της ινσουλίνης μεταξύ των δύο φύλων. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, ιδιαίτερα, μπορεί να εμπλέκεται μαζί με τον άξονα της αυξητικής ορμόνης - ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα - 1 στο μηχανισμό της αδρεναρχής κατά την προεφηβεία στα κορίτσια, γεγονός που μπορεί να δικαιολογείται από τα ωοθηκικά οιστρογόνα που εκκρίνονται (Guercio, G. et al., 2003a). Ενδεικτικά, στα κορίτσια ηλικίας οκτώ έως δεκαπέντε ετών παρουσιάζεται μία αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ στα αγόρια η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μικρότερη και λιγότερο εμφανής. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στην αλλαγή εναπόθεσης του λίπους στα κορίτσια, που συμβαίνει λόγω της τεταμένης κινητικότητας των λιπιδίων από το αυξημένο

ποσοστό της οιστραδιόλης που παράγεται από τα ωάρια. Αντίθετα, στα αγόρια η μεταβολή στις ορμόνες γίνεται πιο διαδοχικά και σταθερά.

Ο FGF-21 συσχετίζεται με την άλιπη μάζα με διαφορετικό τρόπο ανάλογα με το φύλο. Οι μύες αποτελούν τον μεγαλύτερο ιστό του σώματος που χρησιμοποιεί τη γλυκόζη, επομένως η διαφορά αυτή είναι αντιπροσωπευτική διαφορών στη δυναμική της ινσουλίνης στο επίπεδο του σκελετικού μυϊκού ιστού στα κορίτσια σε σύγκριση με τα αγόρια.

Η εξασφάλιση κατάλληλων αποθεμάτων λίπους στα κορίτσια μέσω της ορμονικής απόκρισης, όπως εκείνης της ινσουλίνης και της οιστραδιόλης, είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της αναπαραγωγικής γονιμότητας. Στον αντίποδα, η ορμονική απελευθέρωση ινσουλίνης και τεστοστερόνης στα αγόρια ευνοούν τη συσσώρευση άλιπης μάζας. Τα κορίτσια, συνεπώς, παίρνουν βάρος ευκολότερα σε σύγκριση με τα αγόρια και η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται νωρίτερα. Υπάρχει, λοιπόν, μία σπουδαία διαφορά στις σχέσεις του FGF-21 με την άλιπη μάζα και την αντίσταση στην ινσουλίνη που διακρίνεται ανάμεσα στα δύο φύλα και εξηγείται εύλογα από το συνδυασμό της εκτεταμένης εναπόθεσης λίπους από τα οιστρογόνα και της μεγαλύτερης αντίστασης στην ινσουλίνη που εμφανίζεται λίγο πριν από την έναρξη της εφηβείας στα κορίτσια.

### **2.1.5. Οι ορμονικές μεταβολές της προεφηβείας στα κορίτσια**

Στα κορίτσια, ο βασικός έλεγχος της φυσιολογίας ασκείται από τον άξονα του υποθαλάμου - υπόφυσης - ωοθηκών (HPO axis). Το κορίτσι στην προεφηβεία, αλλά επίσης και στην εμβρυϊκή και νεογνική ηλικία, έχει την ικανότητα να εκκρίνει μεγάλες ποσότητες γοναδοτροπινών και στεροειδών ορμονών του φύλου, όπως και οι ενήλικες. Η ικανότητα αυτή μετριάζεται από τον υποθάλαμο, την πρόσθια υπόφυση και τις γονάδες, με αποτέλεσμα η έκκριση αυτών των ορμονών να συντονίζεται με τον αναπαραγωγικό κύκλο της γυναίκας.

Ειδικότερα, κατά τη βρεφική ηλικία παρατηρούνται επίπεδα γοναδοτροπινών και ωοθηκικών ορμονών τόσο υψηλά όσο και των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, τα οποία αρχίζουν να ρυθμίζονται και να χαμηλώνουν μόλις τα συστήματα αρνητικού ελέγχου γίνουν πλήρως λειτουργικά στην έναρξη της παιδικής ηλικίας. Ουσιώδης είναι η έννοια της «νεανικής παύσης» (juvenile pause), η οποία χαρακτηρίζει την καταστολή της υποθαλαμικής δραστηριότητας και την ορμονική αδρανοποίηση μέχρι την έναρξη της εφηβείας, γεγονός που επιτρέπει στον εγκέφαλο να αναπτυχθεί και υποστηρίζει την επαρκή κοινωνικοποίηση κατά την παιδική ηλικία (Boswell, H.B., 2014f).

Οι ενδοκρινείς ρυθμιστές που μεσολαβούν για τη διαμόρφωση και την ολοκλήρωση μιας υγιούς φυσιολογίας στην προεφήβεια των κοριτσιών είναι οι γοναδικές ορμόνες και η παλμική δραστηριότητα της GnRH, καθώς και η ινχιπίνη A και B, η ακτιβίνη, η φολλιστατίνη και οι

κυτοκίνες. Όλες αυτές οι ουσίες έχουν ουσιαστική επίδραση στη ρύθμιση της δραστηριότητας των γοναδοτροπινών και στη δημιουργία των θετικών και αρνητικών συστημάτων ελέγχου, που συνιστούν προϋποθέσεις για την ανάπτυξη ενός ώριμου αναπαραγωγικού νευροενδοκρινικού άξονα.

Πιο αναλυτικά, οι ινχιμπίνες είναι διμερή γλυκοπρωτεΐνης, που παράγονται κυρίως στα γεννητικά όργανα και δρουν ως καταστολείς της έκκρισης της FSH, συμμετέχοντας στο αρνητικό σύστημα ελέγχου εντός του άξονα HPO. Αποτελούνται από μία υπομονάδα «Α», η οποία ενώνεται με ομάδα «βΒ» ή «βΑ», με αποτέλεσμα τον σχηματισμό των ινχιμπινών Α και Β. Τα επίπεδα ινχιμπίνης Β είναι ασταθή κατά την ανάπτυξη του κοριτσιού, καθώς αυτά είναι χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα στην προεφηβεία, έπειτα αυξάνονται απότομα με την εφηβεία και αρχίζουν να μειώνονται πάλι όταν αρχίζουν οι τακτικοί κύκλοι ωορρηξίας. Ομοίως, κατά την προεφηβεία η τιμή της ινχιμπίνης Α παρουσιάζεται χαμηλή, αλλά φαίνεται να αυξάνεται σταθερά με την εφηβεία και γίνεται ίση με την ενήλικη τιμή μετά την εμμηναρχή. Η μέτρηση της ινχιμπίνης Β, σε συνδυασμό με άλλους βιοδείκτες, μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη για τη διάγνωση διαταραχών της εφηβείας.

Η ακτιβίνη είναι μία ουσία χημικά όμοια με την ινχιμπίνη, αλλά με αντίθετη δράση, καθώς διεγείρει την έκκριση της FSH. Η φολλιστατίνη από την άλλη ρυθμίζει συνολικά το σύστημα ακτιβίνης - ινχιμπίνης, προσδένοντας την ακτιβίνη (Boswell, H.B., 2014g).

Όπως έχει αναφερθεί, η αδρεναρχή αναφέρεται στην επανενεργοποίηση του φλοιού των επινεφριδίων, με συνέπεια την παραγωγή επινεφριδιακών ανδρογόνων, δηλαδή της δευδροεπιανδροστερόνης και του θεικού της (DHEA και DHEAS) και της ανδροστενεδιόνης. Η γοναδαρχή για τα κορίτσια έπεται συνήθως της αδρεναρχής και σχετίζεται με την επανενεργοποίηση του άξονα του υποθαλάμου - υπόφυσης - ωοθηκών, με αποτέλεσμα την παραγωγή ωοθηκικών οιστρογόνων και την εμφάνιση δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου, όπως ο ιστός του μαστού (Biro, F.M. et al., 2014a). Βέβαια, στα κορίτσια μπορεί να παρατηρηθούν αλλαγές στο σώμα που προηγούνται της εμφάνισης των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου. Αυτές μπορεί να είναι μεταβολές στις διαστάσεις της μήτρας και στον όγκο των ωοθηκών, καθώς και άλλες που περιλαμβάνουν την επιταχυνόμενη αύξηση του ύψους κατά το «αναπτυξιακό άλμα» που συμβαίνει στην πρώιμη εφηβεία.

#### **2.1.6. Οι ορμονικές μεταβολές της προεφηβείας στα αγόρια**

Για τον προσδιορισμό της προεφηβείας στα αγόρια χρησιμοποιείται η αξιολόγηση του ποσοστού τριχών στο εφηβαίο, το αναπτυξιακό στάδιο των γεννητικών του οργάνων και για μεγαλύτερη ακρίβεια, χρησιμοποιείται και ο υπολογισμός του ορχικού όγκου. Από την άλλη, η έναρξη της εφηβείας φανερώνεται από ορισμένα δευτερογενή χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία μεταβολής

της φωνής σε βραχνότερη και η ηλικία της πρώτης εκσπερμάτισης. Η σπερμαρχή, ειδικά, μπορεί να καθοριστεί από επανειλημμένες αναλύσεις σε δείγματα ούρων για την παρουσία σπερματοζωαρίων (Tinggaard, J. et al., 2012a).

Σημαντικά κριτήρια για την διατύπωση της προεφηβείας στα αγόρια αποτελούν επίσης και οι γοναδικές ορμόνες στον ορό, στα ούρα ή το σάλιο. Η τεστοστερόνη, εν προκειμένω, αποτελεί τον καλύτερο δείκτη επικείμενης εφηβείας στα αγόρια.

Παρόμοια με τα κορίτσια, ο άξονας υποθαλάμου - υπόφυσης - γονάδων (ΥΥΓ axis) είναι ενεργός κατά τη νεογνική ηλικία, με την παρουσία αυξημένων επιπέδων γοναδοτροπινών και αναπαραγωγικών ορμονών. Αυτή την δραστηριότητα διαδέχεται μία σχετική περίοδος ηρεμίας που διαρκεί μέχρι την έναρξη της εφηβείας, η οποία επισημαίνεται από την επανενεργοποίηση του ΥΥΓ άξονα. Ακολουθεί η έναρξη της παλμικής δραστηριότητας της GnRH, παράγοντας τις γοναδοτροπίνες και μετέπειτα τις ανδρικές στεροειδείς ορμόνες του φύλου (Tinggaard, J. et al., 2012b).

Πριν από τη γέννηση, η κάθοδος των όρχεων είναι το αποτέλεσμα της παραγωγής τεστοστερόνης και του ινσουλινόμορφου παράγοντα 3 (InsI3) από τα κύτταρα Leydig. Αυτές οι ορμόνες αυξάνονται επίσης κατά την εμβρυική ζωή αλλά και κατά την εφηβεία. Μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα ανδρογόνων (AR), ουσιαστικό ρόλο καθ'όλη τη διάρκεια της ανδρικής ζωής αναλαμβάνει η τεστοστερόνη και το παράγωγό της, διυδροτεστοστερόνη (DHT). Επιπρόσθετα, τα κύτταρα Sertoli είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της ινχιμπίνης Β, η οποία αυξάνεται κατά την εμβρυική ηλικία ως απόκριση στη διέγερση της FSH, καθώς και κατά τη διάρκεια της εφηβείας, για να ελαττώσει πάλι τα επίπεδα της FSH. Αντίθετα, για την προαγωγή της σπερματογένεσης κατά την ενήλικη ζωή, η ινχιμπίνη Β καταστέλλεται με την έκκριση της FSH. Μία ακόμη καθοριστική ορμόνη για την διαμόρφωση του φαινοτύπου των εσωτερικών γεννητικών οργάνων του άντρα είναι η αντιμυλλεριανή ορμόνη (AMH), που εκκρίνεται από τα κύτταρα Sertoli κατά την εμβρυική ηλικία και προκαλεί την παλινδρόμηση των μυλλερικών πόρων (Tinggaard, J. et al., 2012c).

## 2.2. Η ενδοκρινολογία της προεφηβείας

### 2.2.1. Οι επιδράσεις των ορμονών στην ανάπτυξη

Η σπουδαιότητα των ορμονών και κυρίως των γοναδοτροπινών για την ανθρώπινη ανάπτυξη γίνεται αισθητή από την άμεση σχέση αυτών με τις σωματικές, συναισθηματικές και ψυχολογικές αλλαγές που βιώνονται στα στάδια της παιδικής, προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας (Howard, S.R., 2021b). Το ορμονικό περιβάλλον είναι αυτό που ενισχύει τη δραστηριότητα της ανάπτυξης, αυξάνει τη μυϊκή μάζα και μεταβάλλει την απόκριση στην καταπόνηση σε διαφορετικά οστά (Velloso, C. P., 2008a). Παραδείγματος χάριν, η επίτευξη της ανάπτυξης απαιτεί ενέργεια, η οποία αντλείται από τις ορμόνες κατεχολαμίνες, καθώς και από τις ορμόνες του εντέρου και άλλων σχετικών οργάνων, ενώ η ανάπτυξη των οστών προωθείται από την παραθυρεοειδή ορμόνη και τους μεταβολίτες της βιταμίνης D (Preece, M.A., 1986a). Τα επίπεδα των ορμονών αρχίζουν να αυξάνονται στο μέσο της παιδικής ηλικίας, αλλά παρουσιάζουν ραγδαία ακμή κατά την προεφηβεία (Velloso, C. P., 2008b). Στην προεφηβεία, οι ορμόνες που οφείλονται άμεσα για τον έλεγχο της ανάπτυξης εξαρτώνται από τον υποθάλαμο και την υπόφυση, με την ινσουλίνη να συμβάλλει εξαιρετικά επίσης (Preece, M.A., 1986b).

Ακριβέστερα, οι βασικοί άξονες του ενδοκρινικού συστήματος που ελέγχουν τη σωματική και την αναπαραγωγική λειτουργία είναι, αρχικά, ο υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακός άξονας (ΥΥΑ), τον οποίο διαδέχεται ο υποθαλαμο-υποφυσιο-γοναδικός άξονας (ΥΥΓ). Κατά τη φάση της αδρεναρχής γίνεται η πρώτη ακμή στις ορμόνες, η οποία εμφανίζεται κατά μέσο όρο στην ηλικία των επτά ετών και στα δύο φύλα. Η φάση αυτή είναι κομβική για τη σήμανση της έναρξης της ορμονικής δραστηριότητας στην προεφηβεία και προηγείται των υπόλοιπων ορμονικών μεταβολών και της εκδήλωσης των πρώτων εξωτερικών σημάδιων της σωματικής ανάπτυξης (Preece, M.A., 1986c).

Ακολουθεί η γοναδαρχή, με την οποία πραγματοποιείται η ωρίμανση του αναπαραγωγικού συστήματος, αφού σε αυτή τη φάση παράγεται η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH), η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) και η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) (Preece, M.A., 1986d). Συνοπτικά, οι γοναδοτροπίνες ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) και ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) είναι γλυκοπρωτεΐνες που εκκρίνονται μαζί από τα κύτταρα της αδενόυπόφυσης, δηλαδή της πρόσθιας υπόφυσης. Η LH συμβάλλει στην ωρίμανση των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων, με την συμμετοχή της στην παραγωγή τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig των όρχεων στους άνδρες και στη σύνθεση ωοθηκικών στεροειδών ορμονών στις γυναίκες, ενώ παράλληλα οφείλεται και για την διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου, την ωορρηξία και την εμφύτευση του ωαρίου στη μήτρα (Nedresky, D., 2022). Αντίστοιχα, η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) είναι απαραίτητη για την αναπαραγωγή, αφού προετοιμάζει τα

ώριμα ωοθυλάκια για ωορρηξία ως απάντηση στο ερέθισμα από την LH στις γυναίκες και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Sertoli κατά την ανάπτυξη των όρχεων και διατηρεί τη λειτουργία αυτών των κυττάρων στον ώριμο όρχι στους άνδρες (Bousfield, G.R. and Harvey, D.J., 2019).

### **2.2.2. Η παλμικότητα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών και η δυναμική των ορμονών στην εφηβική έναρξη**

Ειδικότερα, η ιδιαίτερη παλμική δραστηριότητα της GnRH ξεκινά από νευρώνες στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου και η GnRH δρα στα γοναδότροπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης, μέσω της υποθαλαμικής - υποφυσιακής πυλαίας κυκλοφορίας στον υποφυσιακό μίσχο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παλμική ανταπόκριση των γοναδοτροπινών και κατόπιν την παραγωγή των ορμονών LH και FSH. Τα γονίδια που εκφράζουν αυτές τις ορμόνες ρυθμίζονται από την ένταση και το μοτίβο απελευθέρωσης της GnRH και τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών του φύλου. Ο μηχανισμός που ανταποκρίνεται στην απελευθέρωση της GnRH ονομάζεται «νευρωνικός ταλαντωτής» και ορίζεται ως τον συνδυασμό της GnRH με τους νευρώνες. Η συχνότητα της «γεννήτριας παραγωγής παλμών της GnRH» αλλάζει συστηματικά από τις πολλαπλές νευρωνικές εισροές και τις επιρροές από τις στεροειδείς ορμόνες του φύλου (Carskadon, M.A., 2002b).

Είναι κρίσιμο να σημειωθεί ότι στην προεφηβεία η παλμική δραστηριότητα της GnRH, αν και ανιχνεύσιμη, είναι αρκετά περιορισμένη και δεν οδηγεί στην παραγωγή των στεροειδών ορμονών του φύλου (Boswell, H.B., 2014h). Αυτό εξηγείται από τη μειωμένη ανταπόκριση της υπόφυσης στην GnRH, σε συνδυασμό με τον περιορισμό του εύρους και της συχνότητας των παλμών της GnRH από τον υποθάλαμο. Το μοτίβο έκκρισης της GnRH, που καθορίζεται από υψηλά επίπεδα στη βρεφική ηλικία, χαμηλά στην παιδική και στη συνέχεια υψηλά και πάλι καθώς προχωρά η εφηβεία, αποδεικνύεται από την απουσία συγκεκριμένων σημάτων από τα γεννητικά όργανα. Συνεπώς, τα γοναδικά στεροειδή, ενώ είναι σημαντικά για την πραγματοποίηση των αλλαγών που σχετίζονται με την εφηβεία, δεν επηρεάζουν απαραίτητα την προεφηβεία.

Το πιο αξιολογήσιμο σημάδι της προεφηβείας είναι ο ρυθμός παραγωγής των ορμονών LH και FSH (Carskadon, M.A., 2002c). Πραγματοποιείται με «εκρηκτικό» και απότομο τρόπο κατά τη διάρκεια της νύχτας, με παράλληλη αύξηση των συγκεντρώσεων των γοναδικών στεροειδών του ορού, δηλαδή του οιστρογόνου και της τεστοστερόνης (Styne, D.M., 1994). Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της LH αυξάνονται τη νύχτα και τελικά διεγείρουν την έκκριση στεροειδών ορμονών που σχετίζονται με τον ύπνο. Γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό ότι την παραγωγή της LH επηρεάζει ο ύπνος και όχι κάποιος κερκάρδιος ρυθμός και συνεπώς οποιαδήποτε μεταβολή στο πρόγραμμα του

ύπνου σε παιδιά που βρίσκονται στην προεφηβεία οδηγεί σε αντιστροφή στην έκκριση της LH (Carskadon, M.A. (2002d).

Επιπρόσθετα, κυρίαρχο ενδοκρινικό προϊόν κατά την εφηβεία αποτελεί η ανδροστερόνη (Preece, M.A., 1986e). Η ανδροστερόνη είναι ένα στεροειδές και καταβολίτης της τεστοστερόνης και της διωδροτεστοστερόνης και από μόνος του είναι ένα ασθενές ανδρογόνο. Ωστόσο, παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της ανακύκλωσης και της λειτουργίας των χολικών οξέων και επομένως, δρα έμμεσα στο μονοπάτι των χολικών οξέων για τη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού (Alemany, M., 2022).

### **2.2.3. Η διακύμανση των γλυκοκορτικοειδών και των ανδρογόνων στην προεφηβεία**

Τα πρωταρχικά γλυκοκορτικοειδή, δηλαδή η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH) και η κορτιζόλη, κατά την παιδική και την εφηβική ηλικία παρουσιάζουν διαφορετικό τρόπο έκκρισης. Κανονικά, αυτές οι ορμόνες εκκρίνονται με αυστηρό καθημερινό ρυθμό και με επεισοδιακό τρόπο, με τα τακτικά εκκριτικά επεισόδια της ACTH να συμβαίνουν νωρίς τις πρωινές ώρες και με ταυτόχρονη εμφάνιση υψηλών επιπέδων κορτιζόλης πλάσματος. Στην προεφηβεία, όμως, η παραγωγή κορτιζόλης πλάσματος αυξάνεται ανάλογα με το μέγεθος του σώματος, ενώ η συγκέντρωση της κορτιζόλης στον ορό παραμένει σταθερή, με μία μέση τιμή να φαίνεται υψηλότερη στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια (Preece, M.A., 1986f).

Επιπλέον, αξιοσημείωτες και χαρακτηριστικές της ενδοκρινολογίας των προεφήβων αποτελούν οι ορμόνες δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), η θεική της μορφή (DHAS) και η ανδροστενεδιόνη (ADS). Η ανδροστενεδιόνη είναι μια στεροειδής ορμόνη που παράγεται από τις γονάδες και τα επινεφρίδια και στα δύο φύλα και χρησιμεύει ως το ενδιάμεσο προϊόν στη βιοσύνθεση της τεστοστερόνης (Badawy, M.T. et al., 2021). Αντίστοιχα, ενδιάμεσο προϊόν στη σύνθεση τόσο της τεστοστερόνης όσο και των οιστρογόνων αποτελεί η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), που είναι και η πιο άφθονη στεροειδής ορμόνη στο πλάσμα (Quevedo, J., Carvalho, A.F. and Zarate, C.A., 2019). Η θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS), που είναι κυρίως επινεφριδιακής προέλευσης, μετατρέπεται περιφερικά όταν βρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος και συμβάλλει μερικώς στη συνολική παραγωγή της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA) και της ανδροστενεδιόνης (ADS) (Iwai, T. et al., 1992). Η έκκριση της DHEA παρουσιάζεται ιδιαίτερα αυξημένη στην ηλικία των επτά ετών, προτού οποιοδήποτε από τα μορφολογικά στοιχεία της εφηβείας γίνει εμφανές (Preece, M.A., 1986g).

### **2.2.4. Οι σημαντικότερες ορμόνες της προεφηβείας**

Μία από τις πιο αντιπροσωπευτικές ορμόνες της ανάπτυξης και της προεφηβείας αποτελεί η αυξητική ορμόνη (GH). Εκκρίνεται επεισοδιακά από τα σωματοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας

υπόφυσης, σχετίζεται με την ηλικία και συγκεκριμένα είναι μεγαλύτερη κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία. Η βασική λειτουργία της αυξητικής ορμόνης είναι ο έλεγχος και η προώθηση της σκελετικής ανάπτυξης. Πιο αναλυτικά, η απελευθέρωσή της γίνεται κυρίως κατά τη διάρκεια της νύχτας και έχει ιδιαίτερη σχέση με τον βαθύ ύπνο. Οι νυχτερινές εκκρίσεις της GH παρουσιάζουν δραματικά αυξημένη συχνότητα και ένταση στην εφηβεία. Αντίθετα, στους ενήλικες η τιμή της αυξητικής ορμόνης είναι χαμηλότερη από εκείνη που παρατηρείται κατά την προεφηβεία (Preece, M.A., 1986h). Στην προεφηβεία δεν υπάρχει καμία διαφορά στην εκκρινόμενη GH ανάμεσα στα δύο φύλα, τόσο κατά τη μέση τιμή της κατά τη διάρκεια της νύχτας, όσο και κατά την εικοσιτετράωρη τυχαία παραγωγή της (Rose, S.R. et al., 2005a). Βέβαια, διάφοροι παράγοντες μπορεί να οφείλονται για αποκλίσεις στην τιμή της GH μεταξύ των αγοριών και των κοριτσιών προεφηβικής ηλικίας. Για παράδειγμα, η εκκρινόμενη GH στα κορίτσια μπορεί να επηρεαστεί από χαμηλού επιπέδου εκκρίσεις οιστρογόνου, οι οποίες είναι συνήθεις πριν το κορίτσι φτάσει στα οκτώ έτη. Επίσης, βιολογικές διαφορές με χρωμοσωμική βάση ανάμεσα στον ιστό των αγοριών και τον ιστό των κοριτσιών είναι παράγοντες που προκαλούν αυτές τις αποκλίσεις. Στη μέση της εφηβείας, όμως, η παραγωγή και η μέση τιμή της GH κατά τη διάρκεια της νύχτας γίνονται πολύ υψηλότερες στα κορίτσια (Rose, S.R. et al., 2005b).

Η απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης και οι μεταβολές της εξαρτώνται άμεσα από τη συγκέντρωση του ινσουλινομορφου αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1) στον ορό, ενώ και τα δύο αυτά πεπτιδία έχουν δομική σχέση με την ινσουλίνη. Ο IGF-1 είναι μέλος μιας οικογένειας πεπτιδίων σχετικών με την ινσουλίνη και εκκρίνεται από πολυάριθμους ιστούς, με τη θέση έκκρισης να είναι καθοριστική των δράσεών του. Εξυπηρετεί τον μεταβολισμό των ιστών και την ανάπτυξη (Laron, Z., 2001). Πιο αναλυτικά, ο IGF-1 είναι ο κύριος ρυθμιστής της αυξητικής ορμόνης και η έκκρισή του εξαρτάται πολύ στενά από αυτή. Σε αντίθεση με την GH, οι ινσουλινομορφοί αυξητικοί παράγοντες εκκρίνονται με συνεχή τρόπο κατά τη διάρκεια της ημέρας, χάρη σε μία συγκεκριμένη κυκλοφορούμενη δεσμευτική πρωτεΐνη που τείνει να εξομαλύνει οποιαδήποτε διακύμανση στη σύνθεση του IGF ως απόκριση στην ακμαία έκκριση της GH (Rose, S.R. et al., 2005c). Η συγκέντρωση του IGF-1 στον ορό είναι σχετικά χαμηλή κατά τη γέννηση, αυξάνεται σταθερά κατά την παιδική ηλικία και αποκτά προφανή ακμή κατά την εφηβεία. Γενικά, τα παιδιά στην προεφηβεία είναι πιο ευαίσθητα στην ινσουλίνη από τους εφήβους, αν και οι έφηβοι φυσιολογικά εξισορροπούν αυτήν την μειωμένη ευαισθησία με αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης (Bloch, C.A., Clemons, P. and Sperling, M.A., 1987).

Γοναδικές ορμόνες όπως η ινχιμπίνη, η ακτιβίνη, η αντιμυλλεριανή ορμόνη και η οιστραδιόλη, καθώς και οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις κατέχουν σημαντική θέση στον προσδιορισμό της ενδοκρινολογίας της προεφηβείας. Όπως έχει σημειωθεί, η δράση της ινχιμπίνης Β είναι ανασταλτική της έκκρισης FSH από την υπόφυση. Συμβάλλει, επίσης, στην



παρατηρούμενη διαφορά στην απόκριση της LH και της FSH στην διέγερση της GnRH. Έτσι, η απουσία ινχιμπίνης λόγω γοναδικής ανεπάρκειας προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση της FSH ορού από την LH στους εφήβους. Η ινχιμπίνη Β, λεπτομερέστερα, είναι μέλος της οικογένειας του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β ή Transforming Growth Factor β) και οι συγκεντρώσεις της στον ορό ποικίλλουν κατά την παιδική ηλικία ως απόκριση στην έκκριση γοναδοτροπινών. Στα αγόρια παράγεται αποκλειστικά από τα κύτταρα Sertoli των όρχεων και στα κορίτσια από τα κοκκιώδη κύτταρα των ωθηκών και τον πλακούντα. Στον αντίποδα, η ακτιβίνη είναι μία υπομονάδα της ινχιμπίνης και η ενέργειά της είναι η διέγερση της έκκρισης της FSH από την υπόφυση Howard, S.R., 2021c).

Η αντιμυλλεριανή ορμόνη (AMH) ανήκει και αυτή στην οικογένεια του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-β, όπως και η ινχιμπίνη Β. Στα αγόρια παράγεται από τα κύτταρα Sertoli των όρχεων από τη στιγμή της διαφοροποίησης των όρχεων έως την εφηβεία και στα κορίτσια εκκρίνεται από τα κοκκιώδη κύτταρα των ωθηκών από τη γέννηση μέχρι την εμμηνόπαυση. Η AMH φτάνει σε πλατώ κατά την εφηβεία ως σημάδι δράσης των ανδρογόνων (Howard, S.R., 2021d).

#### **2.2.5. Η ενδοκρινολογία στα αγόρια κατά την προεφηβεία**

Η ανάπτυξη και η προεφηβεία στα αγόρια προοδεύει και ελέγχεται από ορισμένες ορμόνες και την αμοιβαία σχέση τους. Πριν από την έναρξη της εφηβείας, η τεστοστερόνη παρουσιάζει έναν κερκάρδιο ρυθμό και έναν παλμικό τρόπο έκκρισης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο χρονικός συνδυασμός αυτού του στεροειδούς με την ωχρινότροπο ορμόνη (LH), όταν η τεστοστερόνη παράγεται με απόσταση σαράντα λεπτών από την LH. Αυτή η χρονική διαφορά μπορεί να σχετίζεται με το χρόνο που απαιτείται για τη σύνθεση και την έκκριση της τεστοστερόνης στα κύτταρα του Leydig, μετά την πρόσδεση της LH στους υποδοχείς αυτών των κυττάρων (Goji, K. and Tanikaze, S., 1993). Η οιστραδιόλη, από την άλλη, στα πολύ πρώιμα στάδια της εφηβείας δεν έχει κερκάρδιο ρυθμό έκκρισης, με αποτέλεσμα τα επίπεδά της να είναι πολύ υψηλότερα από εκείνα της τεστοστερόνης σε σχέση με οποιοδήποτε άλλο αναπτυξιακό στάδιο (Preece, M.A., 1986i).

Όσον αφορά την δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), η αύξησή της στα αγόρια γίνεται με αργότερο ρυθμό μέχρι περίπου την ηλικία των δεκαέξι ετών, ενώ έπειτα η τιμή της ανυψώνεται απότομα στο τελευταίο μισό της εφηβείας. Επιπροσθέτως, στον αναβολισμό των πρωτεϊνών καθώς και στη σωματική σύσταση δρουν συνεργιστικά η αυξητική ορμόνη και η τεστοστερόνη, ακόμα και σε πολύ νεαρή ηλικία. Βασική προαπαίτηση για ορατές θετικές επιδράσεις της τεστοστερόνης στον αναβολισμό πρωτεϊνών και τη σύσταση του σώματος είναι η ύπαρξη ενός στοιχειώδους ποσού αυξητικής ορμόνης. Συνολικά, η πλήρης ανάπτυξη του σώματος και οι

μεταβολικές αλλαγές στα αγόρια προάγονται από την αλληλεπίδραση της τεστοστερόνης και της αυξητικής ορμόνης (Mauras, N. et al., 2003), αφού η GH είναι κρίσιμη για τη γραμμική ανάπτυξη του σώματος και η τεστοστερόνη για την αρρενοποίηση.

Οι συγκεντρώσεις των γοναδικών ορμονών παρουσιάζουν διακύμανση ανάλογα με το στάδιο ζωής που βρίσκεται το αγόρι. Ένα παράδειγμα είναι η μεταβολή στη συγκέντρωση της ινχιπίνης Β. Στην εμβρυική ηλικία, όταν τα κύτταρα Sertoli πολλαπλασιάζονται αλλά δεν ωριμάζουν, οι συγκεντρώσεις ινχιπίνης Β στον ορό αυξάνονται σε παρόμοιες ή υψηλότερες συγκεντρώσεις από εκείνες που παρατηρούνται στα έφηβα αγόρια. Αυτή η υψηλή συγκέντρωση στις ορμόνες του πλακούντα από την ενεργοποίηση του υποθαλαμο-υποφυσιο-γοναδικού άξονα (ΥΥΓ), συμπεριλαμβανομένης και της ινχιπίνης, είναι και ο λόγος που για τον προσδιορισμό αυτής της περιόδου χρησιμοποιείται εναλλακτικά ο όρος «μικρή εφηβεία» ή «miniuberty» (Howard, S.R., 2021e). Τα υψηλά επίπεδα της ινχιπίνης Β διατηρούνται μέχρι την ηλικία των δεκαοκτώ με είκοσι τεσσάρων μηνών και ύστερα μειώνονται σε χαμηλότερες αλλά εύκολα μετρήσιμες τιμές. Αυτές αυξάνονται ξανά νωρίς στην εφηβεία και γίνονται μέγιστες σε ηλικίες μεταξύ των εννέα και δεκατεσσάρων ετών, καταλήγοντας στη συνέχεια σε πλατώ. Στα υγιή αγόρια, η AMH είναι υψηλή στο έμβρυο και στο νεογνό, κορυφώνεται στη «μικρή εφηβεία», δηλαδή περίπου στους δύο μήνες ζωής και έπειτα μειώνεται μέχρι την ηλικία του ενός έτους. Τέλος, καμία εμπλοκή του άξονα GH/IGF-I και της αντίστασης στην ινσουλίνη δεν παρατηρείται στον μηχανισμό της αδρεναρχής στα αγόρια (Guercio, G. et al., 2003b).

### **2.2.6. Η ενδοκρινολογία στα κορίτσια στην προεφηβεία**

Κοντά στην εφηβική ηλικία των κοριτσιών, οι συγκεντρώσεις των επινεφριδιακών ορμονών φαίνεται να αυξάνονται πριν από εκείνες των στεροειδών ορμονών του φύλου, δηλαδή των οιστρογόνων. Αυτά δε συντίθενται μόνο στις ωοθήκες, αλλά και σε άλλους ιστούς, όπως το στήθος, τα οστά και ο εγκέφαλος, καθώς και σε περιφερειακούς ιστούς όπως ο λιπώδης, μέσω της μετατροπής των επινεφριδιακών ανδρογόνων και κυρίως της ανδροστενεδιόνης από αρωματάση ειδική σε ιστούς (Preece, M.A., 1986j).

Αναλυτικότερα, οι επινεφριδιακές ορμόνες, δηλαδή η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS) και η οιστρόνη παρουσιάζουν ακμή πριν από τις συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης, ενώ η τελευταία δείχνει να κλιμακώνεται πριν από την ανάπτυξη του μαστού. Στην προεφηβεία, οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης στα ούρα και τον ορό είναι αυξημένες. Ο τρόπος έκκρισης της φαίνεται να ακολουθεί εκείνον της LH, όπως συμβαίνει στα αγόρια με την τεστοστερόνη, με τη μέγιστη τιμή της οιστραδιόλης να παρατηρείται περίπου στα έντεκα με δεκατρία έτη ζωής του κοριτσιού. Τα κορίτσια με μεγαλύτερο σωματικό βάρος κατά την προεφηβεία έχουν χαμηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης στην εφηβεία, γεγονός που υποδηλώνει περιφερική μετατροπή των

επινεφριδιακών ανδρογόνων σε οιστρονή. Στα κορίτσια, οι συγκεντρώσεις της δεϋδροεπιανδροστερόνης ανυψώνονται απότομα από την ηλικία των επτά ετών έως τα μέσα της εφηβείας, δηλαδή στις ηλικίες μεταξύ δεκατριών και δεκαπέντε ετών (Biro, F.M. et al., 2014b).

Στα κορίτσια, από τη γέννηση έως τους έξι μήνες ζωής, τα επίπεδα ινχιμπίνης Β είναι περίπου υποδιπλάσια από ότι στην εφηβεία και κορυφώνονται έως τη μισή τιμή των επιπέδων που παρατηρούνται στα έφηβα αγόρια. Μεταξύ της «μικρής εφηβείας» και της εφηβείας, τα επίπεδα ινχιμπίνης Β στα κορίτσια παραμένουν χαμηλά (Howard, S.R., 2021h).

Κατά τους πρώτους μήνες ζωής έχει σημειωθεί, επίσης, παρόμοιο μοτίβο με τα αγόρια στην έκκριση της αντιμυλλεριανής ορμόνης (AMH), με τις συγκεντρώσεις στα κορίτσια να είναι γενικά σημαντικά χαμηλότερες. Στα κορίτσια, οι συγκεντρώσεις αυτές είναι δείκτης της λειτουργίας των κοκκιωδών κυττάρων των ωοθηκών και ειδικότερα δείκτης για το ωοθυλακικό απόθεμα. Αυτό στηρίζεται στο γεγονός ότι η AMH παράγεται κυρίως από αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια μικρής διαμέτρου, ενώ τα μεγαλύτερα ωοθυλάκια που επιλέγονται ως κυρίαρχα χαρακτηρίζονται από σημαντική μείωση στην έκκριση της AMH.

Συμπληρωματικά, η αδρεναρχή κατά την προεφηβεία των κοριτσιών φαίνεται να έχει κάποια εμπλοκή τόσο με τον άξονα GH/IGF-I, όσο και με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η διαφορά στη φάση της αδρεναρχής στα δύο φύλα, ιδίως, μπορεί να οφείλεται στα ωοθηκικά οιστρογόνα που εκκρίνονται κατά την προεφηβεία (Guercio, G. et al., 2003c).

## **2.3. Οι σωματικές μεταβολές της προεφηβείας**

### **2.3.1. Αξιολόγηση των φυσικών αλλαγών - Σταδιοποίηση κατά Tanner**

Ο προφανέστερος τρόπος για την περιγραφή και τη διατύπωση της προεφηβείας είναι η εκτίμηση των σημαδιών της σωματικής ανάπτυξης που παρατηρούνται σε εκείνη την περίοδο. Η ευρύτερη έννοια της ανάπτυξης του ανθρώπου σχετίζεται με την διεύρυνση της ψυχοκοινωνικής του ικανότητας, ενώ σωματική ανάπτυξη ειδικά σημαίνει η μη αναστρέψιμη και σταθερή αύξηση του μεγέθους. Και οι δύο διαδικασίες εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από γενετικούς, διατροφικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (Breehl and Caban, 2023b).

Για την αποτελεσματικότερη διασαφήνιση αυτών των εννοιών, είναι δόκιμο να γίνεται διαχωρισμός ανάμεσα στην «ωρίμανση» και την «ανάπτυξη». Η ανάπτυξη αναφέρεται στην ποσοτική αύξηση του μεγέθους ή της μάζας, δηλαδή του ύψους ή του βάρους (Cameron, N., 2012b). Η ωρίμανση, από την άλλη πλευρά αποτελεί μία εξέλιξη αλλαγών, ποσοτικών ή ποιοτικών, που από μία αδιαφοροποίητη ή ανώριμη κατάσταση οδηγούν σε μία ιδιαίτερα οργανωμένη, εξειδικευμένη και ώριμη κατάσταση. Η κατάληξη της ωρίμανσης είναι η επίτευξη της ενηλικίωσης, κατά την οποία το άτομο έχει κατορθώσει να γίνει «λειτουργικά ώριμο». Είναι

ουσιώδες να τονιστεί πως η ωρίμανση δεν έχει σχέση με κάποια χρονολογική έννοια, δηλαδή το πέρας ενός έτους δεν ισοδυναμεί απαραίτητα με την ολοκλήρωση ενός έτους «χρόνου ωρίμανσης». Ακόμη, η ωρίμανση παρουσιάζει μεταβλητότητα στο ίδιο το άτομο, εφόσον ενώ υπάρχει μία σχετική σύνδεση ανάμεσα στη σκελετική και τη δευτερογενή σεξουαλική ωρίμανση, αυτή δεν είναι τόσο ισχυρή ώστε να καθίσταται δυνατή η ένωση ενός συγκεκριμένου σταδίου σεξουαλικής ωρίμανσης με μία συγκεκριμένη «σκελετική ηλικία».

Περίληπτικά, τα αναπτυξιακά στάδια στη ζωή του ανθρώπου είναι πέντε και περιέχουν τις ακόλουθες ηλικίες:

- βρεφική,
- νηπιακή,
- παιδική,
- μέση παιδική ή προεφηβεία,
- εφηβεία και
- ενηλικίωση

Μία από τις πιο διαδεδομένες μεθόδους αξιολόγησης της ωρίμανσης του παιδιού κατά την είσοδό του στην εφηβεία κι έπειτα αποτελεί η σταδιοποίηση κατά Tanner, ή αλλιώς η Αξιολόγηση Σεξουαλικής Ωριμότητας (Sexual Maturity Rating, SMR). Ο Tanner πρόσεξε τη συνοχή στις αλλαγές στην εξωτερική εμφάνιση των παιδιών και ως εκ τούτου, δημιούργησε ξεχωριστούς δείκτες για τα στάδια της αναπαραγωγικής ωρίμανσης. Πιο συγκεκριμένα, ο Tanner διέκρινε ορισμένα πολύ χαρακτηριστικά για την εφηβική ανάπτυξη σημάδια, τα οποία χρησιμοποίησε ως κριτήρια για την ταξινόμηση των διαφορετικών σταδίων ωρίμανσης που υπάρχουν. Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν το μήκος των τριχών της ηβικής περιοχής, το μέγεθος και ο σχηματισμός του γυναικείου μαστού, καθώς και τα ανδρικά εξωτερικά γεννητικά όργανα. Τα αναδυόμενα στάδια του Tanner είναι πέντε στον αριθμό και κάθε ένα από αυτά αντιστοιχεί σε ένα ξεχωριστό ηλικιακό εύρος, με το «Στάδιο 1» να σχετίζεται με τις ηλικίες από μηδέν έως δεκαπέντε ετών και το τελευταίο «Στάδιο 5» με εκείνες από δωδεκάμισι έως δεκαοκτώ ετών (World Health Organization, 2010). Σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης κατά Tanner, με βάση το κριτήριο της ανάπτυξης των τριχών στην ηβική περιοχή, προκύπτουν τα ακόλουθα στάδια (Cameron, N., 2012c):

- στάδιο 1: χωρίς τρίχες,
- στάδιο 2: χνουδωτές τρίχες,
- στάδιο 3: λιγοστές τρίχες,
- στάδιο 4: τερματικές τρίχες που γεμίζουν ολόκληρο το τρίγωνο πάνω από την ηβική περιοχή,
- στάδιο 5: τερματικές τρίχες που εκτείνονται πέρα από τη βουβωνική πτυχή στο μηρό.

Αντίστοιχα, με γνώμονα την ανάπτυξη του γυναικείου μαστού, διαμορφώνονται τα ακόλουθα στάδια:

- στάδιο 1: δεν υπάρχει ψηλαφητός αδενικός ιστός του μαστού,
- στάδιο 2: μια εκβλάστηση του στήθους ψηλαφάται κάτω από τη θηλαία άλω (1ο σημείο εφηβείας στις γυναίκες),
- στάδιο 3: ο ιστός του μαστού γίνεται ψηλαφητός εκτός της θηλής- δεν υπάρχει ανάπτυξη της θηλής,
- στάδιο 4: η θηλαία άλως υψώνεται πάνω από το περίγραμμα του μαστού,
- στάδιο 5: το θηλαίο ύψωμα υποχωρεί στο ενιαίο περίγραμμα του μαστού με υπερμελάγχρωση των θηλαίων, ανάπτυξη θηλών και προεξοχή αυτών.

Τέλος, έπειτα από εξονυχιστική παρατήρηση των μεταβολών στα εξωτερικά γεννητικά όργανα των αγοριών, δημιουργούνται τα παρακάτω στάδια, που σχετίζονται με τον όγκο των όρχεων:

- στάδιο 1: όγκος όρχεων < 4 ml ή μακρύς άξονας < 2,5 cm,
- στάδιο 2: 4 ml-8 ml (ή μήκος 2,5 έως 3,3 cm), 1ο σημείο εφηβείας στους άνδρες,
- στάδιο 3: 9 ml-12 ml (ή μήκος 3,4 έως 4,0 cm),
- στάδιο 4: 15-20 ml (ή μήκος 4,1 έως 4,5 cm) και
- στάδιο 5: > 20 ml (ή > 4,5 cm μήκος).

ενώ εκείνα που σχετίζονται με το σχηματισμό του πέους, είναι τα εξής:

- στάδιο 1: προεφηβική ηλικία: οι όρχεις, το όσχεο και το πέος έχουν περίπου το ίδιο μέγεθος και αναλογία όπως στην πρώιμη παιδική ηλικία,
- στάδιο 2: το όσχεο και οι όρχεις διευρύνονται και υπάρχει μικρή ή καθόλου μεγέθυνση του πέους σε αυτό το στάδιο,
- στάδιο 3: μεγέθυνση του πέους: αυτή εμφανίζεται πρώτα κυρίως σε μήκος και την διαδέχεται η αύξηση των όρχεων και του όσχεου,
- στάδιο 4: αύξηση του μεγέθους του πέους με αύξηση του πλάτους και ανάπτυξη της βαλάνου.

Ο διαχωρισμός των αναπτυξιακών φάσεων του ανθρώπου, καθώς και η περιγραφή τους γίνεται με μεγάλη ακρίβεια, ορθότητα και ευκολία με τη χρησιμοποίηση της σταδιοποίησης του Tanner. Ωστόσο, κάποια πρακτικά προβλήματα συνδέονται με την εφαρμογή της τακτικής αυτής. Αρχικά, για να παρατηρηθεί ολοκληρωμένα και με αρτιότητα το κάθε στάδιο, βασική προϋπόθεση αποτελεί η ύπαρξη διαχρονικών παρατηρήσεων (Cameron, N., 2012d). Σοβαρό

κώλυμα δημιουργεί, επίσης, το γεγονός ότι οι διάφορες αλλαγές που πραγματοποιούνται κατά την ωρίμανση μπορούν να παρατηρηθούν σε παρόμοιες χρονικές στιγμές, δηλαδή να διασταυρώνονται μεταξύ τους. Για παράδειγμα, η αξιολόγηση της αναπτυξιακής κατάστασης του στήθους ή των γεννητικών οργάνων γίνεται πολύ ευκολότερα όταν συνδυάζεται με εκείνη της ανάπτυξης των τριχών της ηβικής περιοχής από όταν η εκτίμηση αυτών των δεικτών ωριμότητας γίνεται ξεχωριστά. Αυτό, βέβαια, είναι κάτι που αναπόφευκτα οδηγεί σε έλλειψη ευαισθησίας στην ερμηνεία του χρόνου και της διάρκειας των διαφόρων σταδίων της ανάπτυξης (Cameron, N., 2012d).

### **2.3.2. Ο ρυθμός της ανάπτυξης - Το ύψος**

Ο τρόπος με τον οποίο μεταβάλλεται το ύψος από την παιδική ηλικία μέχρι την προεφηβεία αποτελεί αξιόπιστο και σημαντικό δείκτης της υγιούς σωματικής ανάπτυξης. Το ύψος και οι αλλαγές σε αυτό συνήθως μελετώνται σε τρεις κύριες φάσεις ανάπτυξης, οι οποίες περιλαμβάνουν τη σύλληψη έως τη γέννηση, τη γέννηση έως την εφηβεία και τέλος, τη διάρκεια εξέλιξης της εφηβείας (Izard, C. E. and Trentacosta, Christopher J., 2020a). Το ύψος εκφράζεται με δύο διαφορετικούς τρόπους και ειδικότερα, ως εκείνο που παρατηρείται σε διαδοχικές ηλικίες ωρίμανσης του παιδιού και ως ο ρυθμός αύξησης του σωματικού μεγέθους ανά έτος, δηλαδή οι εμφανείς αυξήσεις σε αυτό από τη μία ηλικία στην επόμενη. Με άλλα λόγια, αν η ανάπτυξη θεωρηθεί ως μια μορφή κίνησης, η διανυόμενη απόσταση θα μπορούσε να αντιστοιχιστεί με το ύψος που επιτυγχάνεται σε διαδοχικές ηλικίες και ο ρυθμός ανάπτυξης με την ταχύτητα σε αυτή την κίνηση. Η ταχύτητα, σε αυτήν την περίπτωση, αντικατοπτρίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια την κατάσταση του παιδιού σε κάθε χρονική στιγμή, σε σχέση με το παρατηρούμενο ύψος, το οποίο εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το πόσο μεγάλωσε το παιδί όλα τα προηγούμενα χρόνια.

Ο ρυθμός ανάπτυξης παρουσιάζει έντονες διαφορές ανάμεσα στα ηλικιακά στάδια. Πιο συγκεκριμένα, στο έμβρυο ο ρυθμός ανάπτυξης είναι πολύ μεγάλος σε σύγκριση με εκείνον του παιδιού, γεγονός που οφείλεται στον συνεχή πολλαπλασιασμό των κυττάρων του εμβρύου. Από τη γέννηση μέχρι και την ηλικία των τεσσάρων με πέντε ετών, η ταχύτητα ανάπτυξης ελαττώνεται ραγδαία και στη συνέχεια η επιβράδυνση αυτή σταδιακά ανατρέπεται, σε τέτοιο σημείο που η ταχύτητα αυτή σε ορισμένα παιδιά ηλικίας περίπου πέντε ετών να γίνεται πρακτικά σταθερή μέχρι την έναρξη της εφηβείας (Izard, C. E. and Trentacosta, . Christopher J., 2020b). Τα αναπαραγωγικά όργανα, ειδικά, παρουσιάζουν μία αργή προεφηβική ανάπτυξη, η οποία έπεται από μία αιφνίδια και έντονη κατά την εφηβεία.

Τα κορίτσια, συνήθως, έχουν ελαφρώς χαμηλότερο ύψος σε σχέση με τα αγόρια σε όλες τις ηλικίες μέχρι την εφηβεία. Η απότομη αύξηση του ύψους του κοριτσιού γίνεται αισθητή λίγο

αργότερα από την ηλικία των έντεκα ετών, επειδή το φαινόμενο της «εκρηκτικής» εφηβικής ανάπτυξης συμβαίνει σε εκείνο δύο χρόνια νωρίτερα από ότι στο αγόρι. Ακολούθως, όμως, ξεκινά αυτό το φαινόμενο στα αγόρια ενώ σχεδόν ολοκληρώνεται στα κορίτσια στην ηλικία των δεκατεσσάρων ετών, με αποτέλεσμα τα τελευταία να ξεπερνώνται σε ύψος από τα αγόρια σε αυτό το στάδιο.

### **2.3.3. Η μεταμόρφωση των ιστών και των οργάνων κατά την προεφηβεία**

Ομοίως, ένα τυπικό κορίτσι ζυγίζει λιγότερο από το αγόρι κατά τη γέννηση, αλλά τα δύο φύλα παρουσιάζουν ισοδυναμία στο βάρος στην ηλικία των οκτώ ετών. Έπειτα, το κορίτσι γίνεται βαρύτερο από το αγόρι στην ηλικία των εννέα με δέκα ετών και η κατάσταση αυτή επικρατεί μέχρι και την ηλικία των δεκατεσσάρων ετών, που ανατρέπεται με το αγόρι να ζυγίζει περισσότερο. Με τον ίδιο τρόπο που μεταβάλλεται το ύψος με την πάροδο της ηλικίας στα δύο φύλα, μεταβάλλονται και οι μυϊκές και σκελετικές διαστάσεις.

Η διαδικασία αλλαγής του μεγέθους των ιστών και των οργάνων μπορεί να εκφραστεί ως ποσοστό της ανάπτυξης από τη γέννηση έως την ωρίμανση. Για παράδειγμα, ο εγκέφαλος μαζί με το κρανίο και με τους οφθαλμούς και τα αυτιά, αναπτύσσεται νωρίτερα από οποιοδήποτε άλλο μέρος του σώματος (Izard, C. E. and Trentacosta, . Christopher J., 2020c). Μονοπάτια που προέρχονται από κινητικές και αισθητηριακές περιοχές του εγκεφάλου ωριμάζουν νωρίτερα από τις περιοχές που σχετίζονται με τις εκτελεστικές λειτουργίες. Για την ακρίβεια, εξετάσεις μαγνητικής τομογραφίας που έγιναν σε παιδιά έδειξαν πως οι συνδέσεις μεταξύ των περιοχών του φλοιού διευκολύνονται από την ανάπτυξη της λευκής ουσίας και πως στον μετωπιαίο και τον βρεγματικό λοβό μειώνεται ελαφρώς η πυκνότητα της φαιάς ουσίας του φλοιού. Η μείωση αυτή αποδίδεται σε μία διαδικασία ενδεικτική της ωρίμανσης που ονομάζεται «συναπτικό κλάδεμα», η οποία στηρίζεται στην ενίσχυση των ενεργών νευρωνικών συνδέσεων και στην απώλεια των αδρανών, με επακόλουθη απόπτωση των ανενεργών νευρώνων (Hazen, E., Schlozman, S. and Beresin, E. 2008). Κατά τη γέννηση, ο εγκέφαλος αποτελεί το ένα τέταρτο του τελικού βάρους που θα αποκτήσει, ενώ στην ηλικία των πέντε και δέκα ετών έχει φτάσει σχεδόν στην πλήρη ανάπτυξή του. Συνεπώς, κατά την προεφηβεία δεν συνηθίζεται να παρατηρείται κάποια ακμή στο μέγεθος του εγκεφάλου, με εξαίρεση έναν μικρό αλλά σαφή πολλαπλασιασμό στο μήκος και το πλάτος του κεφαλιού, γεγονός που όμως δικαιολογείται από την πάχυνση των οστών του κρανίου και του τριχωτού της κεφαλής, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη των παραρρίνιων κόλπων.

Στο πρόσωπο, ωστόσο, φαίνεται μία έντονη εφηβική ωρίμανση και ιδίως στην κάτω γνάθο, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μιας εικόνας προσώπου με μακρύτερη και πιο προεξέχουσα γνάθο με πιο ίσιο προφίλ και πιο μυτερό πηγούνι. Η εικόνα αυτή, βέβαια, δεν

αναμένεται για όλα τα παιδιά, αφού η ανάπτυξη είναι ξεχωριστή για το καθένα και χαρακτηρίζεται από ουσιαστικές ατομικές διαφορές (Izard, C. E. and Trentacosta, . Christopher J., 2020d).

Όσον αφορά την οφθαλμική υγεία και τη μυωπία, κατά την εφηβεία παρατηρείται αύξηση της συχνότητας της τελευταίας. Αν και στα παιδιά που έχουν μυωπία ο βαθμός της αυξάνεται αδιάκοπα, τουλάχιστον από την ηλικία των έξι ετών, ένας ιδιαίτερα ταχύς ρυθμός μεταβολής εμφανίζεται περίπου στα έντεκα έτη ζωής στα κορίτσια και σε λίγο μεγαλύτερη ηλικία στα αγόρια. Αυτό μπορεί να εξηγείται από την εντονότερη ανάπτυξη της αξονικής διάστασης του ματιού σε σχέση με την κατακόρυφη.

Ένας ακόμη ιστός που παρουσιάζει διακύμανση μέχρι να διαμορφωθεί πλήρως είναι ο λεμφικός. Το μέγεθός του γίνεται μέγιστο πριν από την εφηβεία και ακολούθως, πιθανώς από την άμεση επίδραση των ορμονών του φύλου και αποκτά μια σταθερή τιμή, ενδεικτική της ενηλικίωσης. Το σωματικό λίπος, επίσης, εμφανίζει δυναμική μεταβολή κατά τη μετάβαση από την παιδική ηλικία στην προεφηβεία και μετέπειτα στην εφηβεία. Το λίπος έχει μηδενικό ρυθμό αύξησης μετά τους εννέα πρώτους μήνες ζωής και αποκτά αρνητική ταχύτητα, δηλαδή μειώνεται μέχρι την ηλικία των έξι με οκτώ ετών, στην οποία αρχίζει να κλιμακώνεται και πάλι. Γενικά, από τα οκτώ έτη ζωής κι έπειτα, οι μετρήσεις του υποδόριου λίπους αποκλίνουν ριζικά στα αγόρια και τα κορίτσια, όπως επίσης και εκείνες του λίπους που συσσωρεύεται στο σώμα και τα άκρα. Στην εφηβεία, το ποσοστό σωματικού λίπους στα αγόρια δείχνει να σταματά να ανέρχεται, χωρίς όμως να ελαττώνεται, σε αντίθεση με το λίπος στα άκρα. Από την άλλη, στα κορίτσια το λίπος του κορμού δε σταματά να αυξάνεται σταθερά μέχρι την εφηβεία και από τα άκρα δεν υπάρχουν καθόλου απώλειες λίπους (Izard, C. E. and Trentacosta, . Christopher J., 2020e). Συνοπτικά, μεταξύ των παιδιών στην προεφηβεία με παρόμοια ηλικία, βάρος, ύψος, δείκτη μάζας σώματος και περιεχόμενο μετάλλων στα οστά, τα αγόρια δείχνουν να έχουν χαμηλότερο ποσοστό λίπους και υψηλότερο ποσοστό άλιπης μυϊκής μάζας σε σχέση με τα κορίτσια (Lundgren, S.S. et al., 2011a).

Αναπόσπαστο τμήμα της σωματικής διάπλασης των παιδιών στην προεφηβεία συνιστά και η μυϊκή μάζα. Έχει αναφερθεί πως η μυϊκή μάζα και δύναμη σχετίζεται με το φύλο, την ηλικία, το βάρος, το ύψος και την αναπαραγωγική ωριμότητα (Lundgren, S.S. et al., 2011b). Ενώ δεν υπάρχουν καταγεγραμμένες διαφορές στη μυϊκή δύναμη μεταξύ αγοριών και κοριτσιών σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας, τέτοιες διαφορές έχουν παρατηρηθεί σε εφήβους ηλικίας δεκατριών με δεκαέξι ετών. Στην πραγματικότητα, η ποσότητα των μυών πληθαίνει ανάλογα με την ηλικία και στα δύο φύλα, χωρίς να υπάρχει κάποια ορατή διαφορά ανάμεσά τους.

Για τον υπολογισμό της μυϊκής μάζας στα παιδιά γίνεται μέτρηση της ισοκινητικής μυϊκής δύναμης, μία έγκυρη, απλή και αξιόπιστη μέθοδος που μετρά τη δύναμη και τη λειτουργία των



μυών σε διάφορες συνθήκες (Quintana-Cepedal, M. et al., 2023). Η μέτρηση αυτή μπορεί να γίνει κατά τη διάρκεια συγκεντρωτικών συστολών, με τις οποίες ο μυς βραχύνεται και έκκεντρων συστολών, στις οποίες γίνεται επιμήκυνση του μυός. Στα παιδιά, κατά τον έλεγχο της έκκεντρης συστολής παρουσιάζονται υψηλότερες μυϊκές δυνάμεις και κατά συνέπεια, υψηλότερες αρθρικές τάσεις συγκριτικά με την συγκεντρωτική συστολή (Lundgren, S.S. et al., 2011c).

Είναι γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, η μυϊκή δύναμη βελτιώνεται λόγω των αλλαγών στη σύσταση των μυϊκών ινών και μάλιστα, η ωρίμανση του μυϊκού ιστού συνεπάγεται την καλύτερη μυϊκή απόδοση και δύναμη (Lundgren, S.S. et al., 2011d). Με την πρόοδο της ανάπτυξης του παιδιού, οι μύες διευρύνονται, επίσης, σε μέγεθος και διάμετρο ως αποτέλεσμα του πολλαπλασιασμού του αριθμού και του μήκους των συσταλών μυοϊνιδίων. Οι μεταβολές αυτές αντανακλώνται καθαρά στην αύξηση της μυϊκής μάζας. Η μυϊκή δύναμη εξαρτάται, επιπλέον, σε μεγάλο βαθμό και από τη μηχανική μάθηση και είναι γεγονός ότι η ίδια ενισχύεται ταχύτερα από το μέγεθος των μυών κατά την παιδική ηλικία. Η αύξηση της δύναμης βασίζεται στην κλιμακούμενη ικανότητα και τον συντονισμό της κινητικής απόδοσης που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης.

## **2.4. Οι ψυχολογικές μεταβολές της προεφηβείας**

### **2.4.1. Αιτιολογικοί παράγοντες ψυχολογικών μεταβολών στην προεφηβεία**

Η έννοια της ανάπτυξης του παιδιού είναι εξαιρετικά ευρεία και πολυπαραγοντική και δεν περιλαμβάνει μόνο την πορεία προς τη διαμόρφωση ολοκληρωμένων αναπαραγωγικών οργάνων, σκελετού και σώματος. Η οικοδόμηση του χαρακτήρα και της προσωπικότητας, καθώς και της ψυχοσύνθεσης του παιδιού, που θα το ακολουθούν για το υπόλοιπο της ζωής του, γίνεται με ισχυρά θεμέλια που τοποθετούνται στο μεταβατικό στάδιο της προεφηβείας.

Η προεφηβεία σηματοδοτείται από τη μετατόπιση από τον δεσμευμένο με αυστηρούς κανόνες και μεθόδους επίλυσης προβλημάτων τρόπο σκέψης στην εξέλιξη της αφαιρετικής ικανότητας και της ευελιξίας στην επίλυση προβλημάτων. Ειδικότερα, περίπου στην ηλικία των έντεκα ετών, το παιδί αρχίζει να αποκτά την ικανότητα να σκέφτεται υποθετικά, να γενικεύει και να κατανοεί αφηρημένες έννοιες που είναι χρήσιμες για την καθοδήγηση της μελλοντικής λήψης αποφάσεων (Hazen, E., Schlozman, S. and Beresin, E. 2008a).

Σε αυτήν την περίοδο της ζωής του, το παιδί διαπιστώνει ότι διαθέτει τη σωματική και διανοητική ικανότητα να ξεφύγει από την επίβλεψη των γονέων του και να γίνει πιο ανεξάρτητο, φαινόμενο που μπορεί να χαρακτηριστεί και ως «ο πρώτος χωρισμός» από τους γονείς. Όσο το ίδιο εισάγεται βαθύτερα στην εφηβεία, συμβαίνει και ο «δεύτερος χωρισμός», με τον οποίο

έρχεται και η διεκδίκηση της απόλυτης ανεξαρτησίας του (Hazen, E., Schlozman, S. and Beresin, E., 2008b).

Το παιδί στην προεφηβεία έχει ως βασικό στόχο την επικράτηση συνοχής στην ομάδα φίλων του, δηλαδή χαρακτηρίζεται από την ψυχολογία του «ανήκειν» και δεν επικεντρώνεται τόσο στη διαμόρφωση της ταυτότητάς του. Πιο λεπτομερώς, ενώ στα αργότερα στάδια της εφηβείας τα άτομα διαθέτουν την πνευματική αντίληψη και αυτοπεποίθηση για να επιλέξουν τις κατάλληλες παρέες με τις αξίες που τα εκφράζουν, πριν από την εφηβεία τα παιδιά τείνουν να ακολουθούν απόλυτα και χωρίς ιδιαίτερη κριτική σκέψη ομάδες με συγκεκριμένους κανόνες και αξίες.

Άμεση επίπτωση αυτού του γεγονότος είναι η μεγάλη επιρρέπεια στην πίεση από συνομηλίκους που χαρακτηρίζει τα παιδιά στην προεφηβεία. (Hazen, E., Schlozman, S. and Beresin, E., 2008c). Αντίθετα, τα ίδια τείνουν να εναντιώνονται και να επαναστατούν απέναντι στους γονείς τους, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν επηρεάζονται ισχυρά από εκείνους και δεν ενδιαφέρονται βαθύτατα για τα ιδανικά που προωθούνται από τα κοντινά τους πρόσωπα. Συνήθως, τα ιδανικά και οι συμπεριφορές που εκφράζονται από το κοντινό περιβάλλον του παιδιού κατά την μετάβαση στην εφηβεία τελικά υιοθετούνται παντοτινά.

Η πληθώρα των προβλημάτων που ανακύπτουν κατά την προεφηβεία και τα επόμενα στάδια πηγάζει από την κακή εικόνα σώματος. Για το λόγο αυτό, η ανάπτυξη μιας υγιούς και σταθερής αντίληψης για την εξωτερική εμφάνιση είναι ένας από τους σπουδαιότερους στόχους για την επίτευξη μιας ομαλής ψυχολογικής ωρίμανσης.

#### **2.4.2. Η συναισθηματική υγεία**

Εμβραθύνοντας στην ευμετάβλητη συναισθηματική κατάσταση που κυριαρχεί ως επί το πλείστον στην προεφηβεία, γίνεται αντιληπτό ότι πρόκειται για μία περίοδο ευαλωτότητας, με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συναισθηματικών προβλημάτων (Bacter, C. et al., 2021b). Τα τελευταία διαχωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες, τα εξωτερικά προβλήματα και τα προβλήματα συναισθηματικής εσωτερίκευσης, οι οποίες λειτουργούν επίσης και ως καθοριστικοί παράγοντες συναισθηματικών διαταραχών της προεφηβείας. Τα εξωτερικά προβλήματα επικεντρώνονται σε διαταραχές συμπεριφοράς, προσοχής και σημάδια υπερκινητικότητας, ενώ εκείνα της συναισθηματικής εσωτερίκευσης αναφέρονται σε συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης, αισθήματα ανησυχίας, αναξιότητας και κοινωνικής αποστασιοποίησης.

Ο σχηματισμός αυτών των έντονων συναισθηματικών διακυμάνσεων, που βιώνει το παιδί καθώς οδεύει προς την εφηβεία, βασίζεται στις πολλαπλές και πάσης φύσεως μεταμορφώσεις που διακρίνουν το μεταβατικό αυτό στάδιο. Τα ίδια τα συναισθήματα είναι σύνθετα φαινόμενα που αποτελούνται από πολλαπλές υποδιαδικασίες (McLaughlin, K.A.,

Garrad, M.C. and Somerville, L.H., 2015). Οι μεταμορφώσεις αυτές μπορεί να είναι, παραδείγματος χάριν, σωματικές, γνωστικές, ψυχολογικές, συναισθηματικές, ακόμη και σεξουαλικές. Το προέφηβο παιδί υποδηλώνει σωματική και συναισθηματική εξερεύνηση, υψηλή συναισθηματική φόρτιση σχετιζόμενη με τις καθημερινές εμπειρίες, αλλαγές στις κοινωνικές προσδοκίες και αντιλήψεις, εκτεταμένη επιρροή από τους φίλους, καθώς και προσανατολισμό προς την ανεξαρτησία. Όλα αυτά τα βιώματα αποτελούν πιθανές πηγές άγχους κι επομένως η επιδίωξη της διαμόρφωσης μιας σταθερής συναισθηματικής υγείας και μιας στιβαρής συναισθηματικής αυτορρύθμισης είναι ζωτικής σημασίας σε αυτό το στάδιο της ζωής (Bacter, C. et al., 2021c).

Η συναισθηματική υγεία επηρεάζεται τόσο από τα ατομικά χαρακτηριστικά του παιδιού στην προεφηβεία, όσο και από τα περιβάλλοντα όπου το ίδιο ζει, μεγαλώνει και μαθαίνει, δηλαδή την οικογένεια, το σχολείο και την κοινότητα στην οποία ανήκει (Bacter, C. et al., 2021d). Οι σημαντικότεροι ατομικοί παράγοντες που έχουν επίπτωση στη συναισθηματική υγεία είναι το φύλο και η ηλικία. Τα ενήλικα πρόσωπα που τα παιδιά αναγνωρίζουν ως σημαντικά στη ζωή τους, αλλά και οι σχέσεις τους με τους συνομηλίκους τους είναι, επιπλέον, καθοριστικοί παράγοντες για τη διαμόρφωση και την αλλαγή των συναισθηματικών συνηθειών τους.

Συμπληρωματικοί παράγοντες που μπορούν να ορίσουν την καλή κατάσταση της ψυχολογικής υγείας είναι οι επαρκείς οικονομικοί και κοινωνικοί πόροι των γονέων, η οικογενειακή συνοχή και η στοργική γονική παρακολούθηση και υποστήριξη, σε συνδυασμό με την υγιή επικοινωνία με τους γονείς και την αφιέρωση πολύτιμου χρόνου για οικογενειακές δραστηριότητες. Επιπρόσθετα, ένα θετικό, φιλικό και υποστηρικτικό σχολικό περιβάλλον που δείχνει να μην ανέχεται την επιθετικότητα, την παρενόχληση, τις διακρίσεις και στοχεύει στην προώθηση ίσων ευκαιριών είναι ουσιώδες για να επικρατήσει η συναισθηματική γαλήνη στα παιδιά που αντιμετωπίζουν πολυάριθμες, απότομες μεταβολές στο στάδιο της προεφηβείας. Είναι, δηλαδή, κρίσιμο να προάγονται στο σχολείο αξίες και συμπεριφορές όπως η ενσωμάτωση και η συμπερίληψη όλων, ανεξαρτήτως των ατομικών, κοινωνικών και οικονομικών χαρακτηριστικών τους, η παραγωγική διδασκαλία και μάθηση, με στόχο να βελτιώνεται η ποιότητα των σχέσεων καθηγητών-μαθητών, καθώς και εκείνων ανάμεσα στους μαθητές. Ωφέλιμο είναι, τέλος, να δίνεται βάση στις γερές φιλίες και στον ευεργετικό χρόνο με τους φίλους (Bacter, C. et al., 2021e).

Όπως και σε άλλους τομείς, έτσι και στην κατάσταση της συναισθηματικής υγείας και της ψυχολογικής σταθερότητας, υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα κατά την προεφηβεία. Τα αγόρια, λόγω χάρη, δείχνουν να έχουν ομαλότερη συναισθηματική υγεία από τα κορίτσια ίδιας ηλικίας, ενώ τα τελευταία τείνουν να έχουν χαμηλότερη αντοχή στο άγχος και να είναι πιο ευαίσθητα (Bacter, C. et al., 2021f). Διαφορές στην ψυχολογία ανάμεσα στα παιδιά γενικότερα

παρατηρούνται και ανάλογα τα ατομικά χαρακτηριστικά και το κοινωνικό, οικονομικό και οικογενειακό υπόβαθρο.

Διεξοδικότερα, η παρουσία τουλάχιστον ενός γονέα, το πλήθος των διαφορετικών υλικών αντικειμένων μέσα στο νοικοκυριό και η δυνατότητα να διαθέτει το παιδί τον δικό του προσωπικό χώρο, εξασφαλίζουν υψηλότερα επίπεδα συναισθηματικής υγείας. Αντίστοιχα, τα παιδιά που αισθάνονται ασφάλεια στο περιβάλλον του σπιτιού και περνούν ποιοτικό χρόνο με τους γονείς τους είναι συναισθηματικά πιο ισορροπημένα από εκείνα που μεγαλώνουν σε ένα δυσάρεστο οικογενειακό κλίμα. Οι κοινωνικές σχέσεις και ένας κύκλος φίλων που απαρτίζεται από μεγάλο αριθμό παιδιών, καθώς και οι η αφιέρωση χρόνου σε δραστηριότητες αναψυχής, εκπαιδευτικά καθήκοντα ή δουλειές του σπιτιού οδηγούν σε μεγαλύτερη συναισθηματική ολοκλήρωση και ικανοποίηση του παιδιού, σε αντίθεση με μία αντικοινωνική στάση ζωής (Bacter, C. et al., 2021g).

### **2.4.3. Η σχέση της ψυχολογίας με την ανάπτυξη του εγκεφάλου**

Η προεφηβεία είναι ευκρινώς μία περίοδος ψυχολογικής και νευροβιολογικής εξέλιξης. Τα θεμέλια αυτής της εξέλιξης είναι τα συναισθήματα, που ορίζονται ως αντιδράσεις σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα (Guyer, A.E., Silk, J.S. and Nelson, E.E., 2016a). Οι αντιδράσεις αυτές εκδηλώνονται σε τρία επίπεδα, δηλαδή στο υποκειμενικό επίπεδο, το οποίο αφορά την συναισθηματική κατάσταση, στο φυσιολογικό επίπεδο, που συνδέεται με αντιδράσεις διέγερσης μέσω του περιφερικού νευρικού συστήματος και στο ρυθμιστικό επίπεδο, που περιλαμβάνει το κίνητρο και την επιτυχία του ατόμου να μεταβάλει τις συναισθηματικές του εμπειρίες.

Η συναισθηματική συμπεριφορά των προεφήβων παιδιών επηρεάζεται από τις νευροαναπτυξιακές αλλαγές στη λειτουργία του εγκεφάλου και αυτή η επιρροή διαμορφώνεται από εξωτερικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο σχεδιασμός του εγκεφάλου είναι τέτοιος, ώστε να προάγεται η κατάλληλη ρύθμιση των συναισθημάτων, η μάθηση και η ένταξη του ατόμου σε ένα σύνολο κατά την διάρκεια της ανάπτυξής του, ενώ η συναισθηματική συμπεριφορά έχει πρωτεύοντα ρόλο στην εκπλήρωση των ειδικών για την προεφηβεία κοινωνικών απαιτήσεων και στην ενσωμάτωση σε διαφορετικά κοινωνικά πλαίσια (Guyer, A.E., Silk, J.S. and Nelson, E.E., 2016b).

Το παιδί που ωριμάζει και εισχωρεί σταδιακά στην εφηβεία, έρχεται για πρώτη φορά σε επαφή με κοινωνικογνωστικές διεργασίες, η εμφάνιση των οποίων στηρίζεται σε αλλαγές στις συνδέσεις μεταξύ των εγκεφαλικών δομών που εμπλέκονται σε λειτουργίες όπως η νοηματοδότηση και η ερμηνεία διαφόρων φαινομένων και καταστάσεων, η αυτοαξιολόγηση, η κοινωνική μάθηση και η ρύθμιση των συναισθημάτων (Guyer, A.E., Silk, J.S. and Nelson, E.E.,

2016c). Συμπερασματικά, η εκμάθηση της διαχείρισης των συναισθηματικών αντιδράσεων της προεφηβείας προέρχεται από την αποτελεσματική κοινωνικογνωστική ανάπτυξη του παιδιού.

#### **2.4.4. Προεφηβεία, κατάθλιψη και άλλες διαταραχές**

Εξαιτίας, λοιπόν, των αιφνίδιων και δύσκολων στην αντιμετώπιση και διαχείριση ψυχολογικών μεταβολών, ο εύθραυστος χαρακτήρας του παιδιού πολύ συχνά αδυνατεί να ανταπεξέλθει σε πολλαπλές προκλήσεις της καθημερινής ζωής και συνεπώς το παιδί γίνεται ιδιαίτερα επιρρεπές σε επικίνδυνες διαταραχές της ψυχικής υγείας. Πλέον, είναι αναγνωρισμένο ότι οι καταθλιπτικές διαταραχές και τα συμπτώματα αρχίζουν πολλές φορές κατά την παιδική ηλικία (Siener, S. and Kerns, K.A., 2011a).

Η κατάθλιψη στα παιδιά έχει πολλές διαβαθμίσεις και στάδια και δεν είναι μια κατηγορική κατασκευή, δηλαδή δεν είναι εύκολο να κριθεί απόλυτα εάν ένα παιδί έχει ή δεν έχει κατάθλιψη. Η διερεύνηση αυτής της παιδικής ψυχολογικής διαταραχής είναι θεμελιώδης, αφού η εμφάνισή της σε μικρές ηλικίες επιτείνει τον κίνδυνο εκδήλωσης επεισοδίων κατάθλιψης στην ενήλικη ζωή.

Οι αιτίες που προκαλούν την κατάθλιψη στην προεφηβεία εστιάζουν σε γνωστικούς, γενετικούς και οικογενειακούς παράγοντες. Η ασθένεια αυτή, με διακριτά καταθλιπτικά συμπτώματα, συναντάται πιο τακτικά στα κορίτσια από ότι στα αγόρια, διαφορά που παρατηρείται για πρώτη φορά γύρω στα δώδεκα με δεκατρία έτη ζωής (Siener, S. and Kerns, K.A., 2011b). Αναλυτικότερα, οι περισσότεροι ασθενείς με παιδική κατάθλιψη είναι άτομα που βιώνουν τα συναισθήματά τους πολύ έντονα και με μεγάλη συχνότητα. Επίσης, η ευαισθησία στην κατάθλιψη γίνεται ισχυρότερη στις περιπτώσεις των παιδιών που δυσκολεύονται να αναγνωρίσουν, να ρυθμίσουν και να εκφράσουν τα συναισθήματά τους. Η εσωτερικοποίηση των προβλημάτων και των δυσάρεστων σκέψεων και διαθέσεων, μαζί με την ανικανότητα αποτελεσματικής αντιμετώπισής τους, πυροδοτούν σε μεγάλο βαθμό την εμφάνιση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας στα παιδιά. Εν αντιθέσει, τα άτομα που διακρίνονται για την ευελιξία τους στη διαδικασία ρύθμισης του συναισθήματος, με την παρακολούθηση, αξιολόγηση και τροποποίηση των αντιδράσεών τους και για την δραστική στρατηγική τους να αντιμετωπίζουν προβλήματα, διατρέχουν πολύ μικρότερο κίνδυνο να υποφέρουν από κατάθλιψη.

Τα ζητήματα της ψυχοπαθολογίας στην προεφηβεία συνήθως συνδέονται με δυσαρέσκεια για τη σωματική εμφάνιση, ψυχοκινητική διέγερση και διάφορες ανυπόστατες φοβίες. Εμβαθύνοντας στα προβλήματα αυτά, γίνεται ορατό πως οι πιο διαδεδομένες αγχώδεις διαταραχές περιλαμβάνουν τον φόβο του αποχωρισμού, τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή και άλλες ειδικές φοβίες. Οι σχολικές επιδόσεις, η αποδοχή από τους άλλους και σοβαρές

καταστροφές, όπως το τσουνάμι ή οι σεισμοί αποτελούν κάποια παραδείγματα των αγωνιών που βιώνουν τα παιδιά στην προεφηβεία, οι οποίες αν αποκτήσουν σοβαρές διαστάσεις μπορούν να οδηγήσουν σε ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Επιπλέον, η ανικανοποίηση με την εξωτερική εμφάνιση μπορεί να προκαλέσει ακόμη και σωματικά συμπτώματα και προκύπτει από κοινωνικές ψυχολογικές διαταραχές που παρεμβαίνουν στις φυσιολογικές κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, με την κατάθλιψη και το άγχος να επικρατούν ως τέτοιου είδους διαταραχές (Siener, S. and Kerns, K.A., 2011c).

## **Κεφάλαιο 3. Η μετάβαση του παιδιού στην προεφηβεία και την εφηβεία**

### **3.1. Η σωματική μετάβαση στα διάφορα αναπτυξιακά στάδια**

#### **3.1.1. Η μετάβαση από την παιδική ηλικία στην προεφηβεία**

Για να γίνει το στάδιο της προεφηβείας όσο το δυνατότερο σαφές και ευδιάκριτο γίνεται, είναι αξιόλογο να γίνει μια εκτενής αναφορά στα αναπτυξιακά στάδια πριν και μετά από αυτό, στην οποία προσδιορίζονται με ακρίβεια οι διαδικασίες μετάβασης του παιδιού μέχρι να καταλήξει στην εφηβεία. Αρχικά, ο ρυθμός και το εύρος της ανάπτυξης του παιδιού, αλλά και το χρονικό διάστημα που χρειάζεται το παιδί να παραμείνει σε ένα αναπτυξιακό στάδιο μέχρι να περάσει στο επόμενο δεν εξαρτώνται από την στιγμή έναρξης της εφηβείας, αλλά από την αλληλεπίδραση της γενετικής σύστασης με το περιβάλλον (Izard, C. E. and Trentacosta, Christopher J., 2020f). Ακριβέστερα, χαρακτηριστικά όπως το ενήλικο ανάστημα, ο ρυθμός ανάπτυξης, ο χρόνος και ο ρυθμός της σεξουαλικής ανάπτυξης, η σκελετική ωρίμανση και η οδοντική ανάπτυξη επηρεάζονται σημαντικά από γενετικούς παράγοντες και επομένως, η ανάπτυξη από διάφορες οπτικές παρουσιάζει σημαντική οικογενειακή ομοιότητα (Rogol, A.D., Clark, P.A. and Roemmich, J.N., 2000a). Φαίνεται πως η συνολική συμβολή της κληρονομικότητας στην τελική εμφάνιση των ενηλίκων ποικίλλει ανάλογα με τις περιβαλλοντικές συνθήκες και μάλιστα, οι δύο αυτοί παράγοντες αλληλεπιδρούν συνεχώς, καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου ανάπτυξης.

Οι διαφορές στη σωματική ανάπτυξη στα διάφορα στάδια της ζωής του ανθρώπου είναι η απόρροια ενός πλήθους συμβαλλόμενων παραγόντων, όπως το φύλο, η εθνική καταγωγή, καθώς και γενετικοί παράγοντες. Η σύσταση του σώματος κατά την προεφηβεία, αλλά και η έναρξη της εφηβείας επηρεάζονται από γνωρίσματα κοντά στη γέννηση (Buyken, A.E., Karaolis-Danckert, N. and Remer, T., 2009a). Σαφέστερα, κατά τη γέννηση, στις γυναίκες εντοπίζεται μία πιο προχωρημένη κατά τέσσερις με έξι εβδομάδες σκελετική ωρίμανση, η οποία τείνει να

διατηρείται και καθ'όλη τη διάρκεια της παιδικής και της εφηβικής ηλικίας (Rogol, A.D., Clark, P.A. and Roemmich, J.N., 2000b). Η ταχύτητα ανάπτυξης στα κορίτσια, στον αντίποδα, είναι λίγο βραδύτερη κατά τη γέννηση, γίνεται ίση με εκείνη των αγοριών περίπου στους επτά μήνες ζωής και στη συνέχεια αποδεικνύεται ταχύτερη μέχρι και την ηλικία των τεσσάρων ετών. Ύστερα, τα παιδιά και των δύο φύλων μεγαλώνουν με τον ίδιο περίπου ρυθμό, μέχρι το φαινόμενο της «εκρηκτικής ανάπτυξης» της εφηβείας. Κατά μέσο όρο, τα κορίτσια εισέρχονται στην εφηβεία δύο χρόνια νωρίτερα από τα αγόρια, αλλά αποκτούν ύψος με μικρότερη ταχύτητα και το τελικό ανάστημα της ενηλικίωσής τους είναι, γενικότερα, χαμηλότερο.

Κατά την παιδική ηλικία, η μεταβολή του σώματος είναι μία σχετικά σταθερή διαδικασία (Rogol, A.D., Clark, P.A. and Roemmich, J.N., 2000c). Με εξαίρεση την περίοδο πριν τα τέσσερα έτη ζωής, που τα κορίτσια μεγαλώνουν γρηγορότερα, στη συνέχεια και τα δύο φύλα ψηλώνουν περίπου πέντε με έξι εκατοστά και βάζουν δυόμισι κιλά κάθε χρόνο, μέχρι την έναρξη της εφηβείας.

### **3.1.2. Η μετάβαση από την προεφηβεία στην εφηβεία**

Το ακριβώς επόμενο στάδιο της προεφηβείας, δηλαδή η εφηβεία, αρχίζει στη βιολογική ηλικία των έντεκα ετών στα κορίτσια και δεκατριών ετών στα αγόρια, με τα κορίτσια, σε γενικές γραμμές, να εισέρχονται και να ολοκληρώνουν κάθε στάδιο της εφηβείας νωρίτερα από τα αγόρια (Rogol, A.D., Clark, P.A. and Roemmich, J.N., 2000d). Η σωματική ανάπτυξη περιλαμβάνει ραγδαίες αυξήσεις στη μυϊκή μάζα και την οστική ανάπτυξη, μία διαδικασία που πραγματοποιείται αδιάκοπα μέχρι να κλείσει η επιφυσιακή πλάκα στα μακρά οστά και να σταματήσει. Η παύση αυτή οφείλεται στην ενδοκρινή ρύθμιση που γίνεται από τις στεροειδείς ορμόνες και την GH, δύο είδη ορμονών που έχουν κομβικό ρόλο στην ανάπτυξη συνολικά, αφού οι στεροειδείς ορμόνες πυροδοτούν το φαινόμενο της «εκρηκτικής εφηβικής ανάπτυξης» και ελέγχουν την σύνθεση και την έκκριση της GH. Οι ορμόνες αυτές, λοιπόν, περιορίζουν το τελικό ύψος μέσω των επιδράσεών τους στη σκελετική ωρίμανση και στο κλείσιμο της αναπτυξιακής επιφυσιακής πλάκας (Jacobson, B. P., 2024a).

Κατά τη διάρκεια του φαινομένου της «εκρηκτικής εφηβικής ανάπτυξης», για ένα ή περισσότερα χρόνια, η ταχύτητα ανάπτυξης δείχνει να διπλασιάζεται και στα δύο φύλα. Ενδεικτικά, σε ένα έτος ένα αγόρι μπορεί να ψηλώσει κατά επτά έως δώδεκα εκατοστά και ένα κορίτσι κατά έξι έως έντεκα εκατοστά. Στα παιδιά που παρατηρείται αυτό το φαινόμενο νωρίτερα επιτυγχάνεται συνήθως μεγαλύτερο ύψος, σε σύγκριση με τα παιδιά που το παρουσιάζουν αργότερα. Η μέση ηλικία εμφάνισης της «εκρηκτικής εφηβικής ανάπτυξης»

κρίνεται από τη φυσιολογία και τις συνθήκες στις οποίες μεγαλώνουν τα παιδιά (Jacobson, B. P., 2024b).

Στο ιδιαίτερο αυτό φαινόμενο της εφηβείας, συμβάλλουν σχεδόν όλες οι σκελετικές και μυϊκές διαστάσεις και για το λόγο αυτό, μάλιστα, η σκελετική ωρίμανση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του βαθμού της βιολογικής ανάπτυξης του παιδιού (Rogol, A.D., Clark, P.A. and Roemmich, J.N., 2000e). Αναλυτικότερα, το ύψος κορυφώνεται, ως επί το πλείστον, χάρη στην αύξηση του μήκους του κορμού και όχι του μήκους των ποδιών. Οι πρώτες ανατομικές δομές που φτάνουν στην ενήλικη κατάσταση είναι το κεφάλι, τα χέρια και τα πόδια.

Η απότομη διόγκωση τόσο των μυών, όσο των άκρων και της καρδιάς, συμπίπτουν με την αιφνίδια κλιμάκωση της σκελετικής ανάπτυξης, διότι διεγείρονται από τις ίδιες ορμόνες. Συγκεκριμένα, το πλάτος των μυών των αγοριών αποκτά μία μέγιστη ταχύτητα ανάπτυξης πολύ ισχυρότερη από εκείνη των κοριτσιών. Ο σημαντικός πολλαπλασιασμός του μυϊκού μεγέθους κατά την εφηβεία οδηγεί στην ενίσχυση της δύναμης. Ορισμένα όργανα των αγοριών, όπως η καρδιά και οι πνεύμονες, κατ' επέκταση, αναπτύσσονται πολύ περισσότερο και παρατηρείται, επίσης, υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση, χαμηλότερος καρδιακός ρυθμός τις στιγμές ηρεμίας, μεγαλύτερη επάρκεια μεταφοράς οξυγόνου στο αίμα, με υψηλότερα ποσοστά αιμοσφαιρίνης και τέλος, αποτελεσματικότερη δυνατότητα εξουδετέρωσης των χημικών προϊόντων της μυϊκής άσκησης, όπως το γαλακτικό οξύ. Παρόλα αυτά, επειδή στα κορίτσια βιώνεται νωρίτερα η αιφνίδια εφηβική ανάπτυξη, υπάρχει μία περίοδος από τα δωδεκάμισι έως τα δεκατρία έτη, κατά την οποία τα κορίτσια ξεπερνούν τα αγόρια στους μύες και στο ύψος (Jacobson, B. P., 2024c).

Όσον αφορά το σωματικό βάρος και τη συσσώρευση λίπους κατά την εφηβεία, ισχύει ότι οι δύο αυτές συνιστώσες είναι καθοριστικές για τη στιγμή έναρξης της εφηβείας. Αναλυτικότερα, μία ευμεγέθους συσσώρευση λίπους σε νεαρές ηλικίες των κοριτσιών μπορεί να σχετίζεται με πρόωπη εμμηναρχή και από την άλλη, η εμμηναρχή μπορεί να αποτελεί αιτία της αύξησης του δείκτη μάζας σώματος. Τα κορίτσια που βιώνουν πρόωρα το φαινόμενο της «εκρηκτικής ανάπτυξης» έχουν χαμηλό βάρος κατά τη γέννησή τους, ενώ συγκεντρώνουν μεγάλες ποσότητες από αυτό ραγδαία από τη γέννηση μέχρι και τον εικοστό τέταρτο μήνα ζωής, σε αντίθεση με τα κορίτσια που εισέρχονται στην εφηβεία αργότερα. Ομοίως, τα αγόρια που μπαίνουν στην εφηβεία νωρίτερα βάζουν βάρος γρηγορότερα από ό,τι τα αγόρια που μπαίνουν μεταγενέστερα (Buyken, A.E., Karaolis-Danckert, N. and Remer, T., 2009b). Το σωματικό βάρος, επιπρόσθετα, αυξάνεται τόσο σημαντικά κατά τη διάρκεια της εφηβείας, σε σημείο που να αντιπροσωπεύει το 50% του βάρους της ενηλικίωσης. Ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει μηχανισμούς να περιορίζει και να επιβραδύνει την ανεξέλεγκτη αύξηση του βάρους της εφηβείας με παρόμοιο τρόπο που ρυθμίζει και το ύψος (Rogol, A.D., Clark, P.A. and Roemmich, J.N., 2000f).



### **3.2. Οι ψυχολογικές διακυμάνσεις στην εφηβεία**

Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι οι συγκλονιστικές μεταβολές στο σώμα και στην ορμονική δραστηριότητα της εφηβείας σε συνδυασμό με τις πολλαπλές νευρικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στον εφηβικό εγκέφαλο και τον αλλοιώνουν, έχουν άμεση επίδραση στην ψυχολογία και κατά επέκταση, την κοινωνική ζωή.

Αρχικά, οι σωματικές αλλαγές, όπως η αύξηση του βάρους και του ποσοστού λίπους, έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη διατροφικών διαταραχών. Στη διαμόρφωση αυτών των διαταραχών συμβάλλουν ουσιαστικά και περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες, οι οποίοι ποικίλουν ανάμεσα στα στάδια της ανάπτυξης. Οι αιτίες πρόκλησης των διατροφικών διαταραχών εντοπίζονται πριν από την προχωρημένη εφηβεία. Πιο αναλυτικά, ορισμένες από τις βασικότερες αιτίες σημειώνονται κατά την προεφηβεία και περιλαμβάνουν διάφορες αλλαγές σε ψυχοκοινωνικούς τομείς (Culbert, K.M. et al., 2009a), όπως η ανάπτυξη αυτονομίας και η κοινωνικά επαγόμενη επίγνωση του φύλου ή της σεξουαλικότητας, σε ψυχολογικούς τομείς και σε τομείς εξωτερικής εμφάνισης, όπως ο σωματότυπος και το βάρος.

Είναι αρκετά πιθανό οι γενετικές διεργασίες που πραγματοποιούνται κατά την εφηβεία να επηρεάζονται από τους ψυχοκοινωνικούς και ψυχολογικούς παράγοντες της εφηβείας μέσω γονιδιο-περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις γίνονται όταν διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες οδηγούν στη φαινοτυπική έκφραση μιας διαταραχής με την παρουσία γενετικών παραγόντων κινδύνου (Culbert, K.M. et al., 2009b).

Επιπλέον, οι έφηβοι, που από τη φύση τους τείνουν να διεκδικούν μονίμως την ανεξαρτησία τους, όταν αποκτήσουν πολύ πρόωμη αυτονομία και ψυχολογική απόσταση από τους γονείς, μπορεί να οδηγηθούν σε δυσκολίες στην ψυχοκοινωνική προσαρμογή. Η πρόκληση αυτή είναι ιδιαίτερα σοβαρή για τα παιδιά στην προεφηβεία, καθώς ο χαρακτήρας είναι ευμετάβλητος και τα ερεθίσματα από τον κοινωνικό περίγυρο είναι καθοριστικά για τη διαμόρφωσή του. Τα παιδιά, σε αυτήν την περίπτωση, καλούνται να αντιμετωπίσουν με μερικής ανεπτυγμένη κριτική ικανότητα τις επιρροές που δέχονται και να αποφασίσουν ποιες από αυτές θα αφομοιώσουν ως στοιχείο της προσωπικότητάς τους (Sugimura, K., Hihara, S. and Hatano, K., 2020).

Η σεξουαλικότητα, από την άλλη, είναι μία έννοια με την οποία έρχεται σε επαφή για πρώτη φορά το παιδί όταν βρίσκεται κοντά στην εφηβεία. Ο αυνανισμός, που θεμελιώνει την σεξουαλικότητα, αρχίζει για τα αγόρια στην εφηβεία, ενώ για τα κορίτσια η περίοδος έναρξής του παρουσιάζει διακύμανση και μεταβλητότητα (de Graaf, H. and Rademakers, J., 2006a). Ο αριθμός των παιδιών που συμμετέχουν στον αυνανισμό φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία.

Μέχρι την ηλικία των δώδεκα ετών, το παιδί αντιλαμβάνεται τη σεξουαλικότητα ως πολύ απλές ενέργειες, στις οποίες δεν περιέχεται η άμεση επαφή των γεννητικών οργάνων, όπως το φιλί, η αγκαλιά, σχετικές συζητήσεις και η έκθεση των γεννητικών οργάνων. Αξιοσημείωτη είναι επίσης και η έννοια της συναισθηματικής σεξουαλικότητας, η οποία βιώνεται από παιδιά ηλικίας εννέα ετών, τα οποία είναι σε θέση να εξηγήσουν ή να περιγράψουν τον έρωτα και να αισθανθούν ερωτική διέγερση, αλλά όχι σε σημεία σχετικά με τα γεννητικά τους όργανα. Γενικότερα, οι λόγοι που ανθίζει η σεξουαλική εξερεύνηση στην προεφηβεία και την εφηβεία περιλαμβάνουν την περιέργεια για το σώμα, τη σωματική ικανοποίηση και τον ενθουσιασμό (de Graaf, H. and Rademakers, J., 2006b).

Οι ορμονικές εξάρσεις και η επακόλουθη σωματική ωρίμανση, που συνδέονται με την εφηβική ανάπτυξη, επηρεάζουν πολλές πτυχές της ανάπτυξης του εγκεφάλου, της κοινωνικότητας και των σχέσεων με τους συνομηλικούς (Pfeifer, J.H. and Allen, N.B., 2021a). Κάθε μία από αυτές τις πτυχές συσχετίζεται με τον κίνδυνο για την διαμόρφωση πληθώρας διαταραχών διάθεσης και άγχους. Έτσι, είναι φανερό πως η εφηβεία αποτελεί μία περίοδο προεξέχουσας ευπάθειας στην εμφάνιση διαταραχών ψυχικής υγείας. Στα κορίτσια, η πρωιμότερη εμφάνιση της εφηβείας σε συνδυασμό με την ταχύτερη εξέλιξή της, συγκριτικά με τους υπόλοιπους συνομηλικούς ίδιου φύλου, συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά καταθλιπτικών διαταραχών, αλλά και προβλημάτων χρήσης ουσιών, διατροφικών διαταραχών και αντικοινωνικής συμπεριφοράς. Ο έφηβος αναγνωρίζεται ως σεξουαλική οντότητα και η ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο τον αντιλαμβάνεται ο περίγυρός του. Η νέα αυτή ταυτότητα έρχεται με ένα σύνολο κοινωνικών διεργασιών, όπως η διαχείριση των σεξουαλικών συναισθημάτων, η ευαισθησία στην κοινωνική θέση, οι στενές φιλίες και οι ρομαντικές σχέσεις. Συμπληρωματικά ζητήματα που απασχολούν τους εφήβους περιλαμβάνουν την έλλειψη αναπτυξιακής ετοιμότητας στις περιπτώσεις των πρόωγων εφήβων και την υπερέκθεση σε επικίνδυνα κοινωνικά περιβάλλοντα (Pfeifer, J.H. and Allen, N.B., 2021b).

Οι κοινωνικές σχέσεις, ιδιαίτερα με συνομηλικούς, συνιστούν διακεκριμένο παράγοντα της ευημερίας και της ψυχικής υγείας στην παιδική και την εφηβική ηλικία. Οι σχέσεις αυτές είναι συνήθως πολύπλοκες και σε αυτές εντοπίζονται τρεις πτυχές, οι στενές φιλίες, οι ρομαντικές ή σεξουαλικές σχέσεις και η απόρριψη. Η απόρριψη συνδυάζεται συχνά με τον εκφοβισμό, ο οποίος, από την προεφηβεία έως τα μέσα της εφηβείας, διατρέχει τον κίνδυνο για τη διαμόρφωση αγχωδών διαταραχών κατά την όψιμη εφηβεία και πέραν αυτής. Η ποιότητα των οικογενειακών σχέσεων επιδρούν, επίσης, δυναμικά στην ψυχική υγεία των εφήβων, με τέτοιο τρόπο ώστε η υποστήριξη να αντισταθμίζει αυτόν τον κίνδυνο και οι συγκρούσεις να τον αυξάνουν (Pfeifer, J.H. and Allen, N.B., 2021c).

Υπάρχουν ορισμένες διαπρέπουσες αλλαγές σε ένα πλήθος κοινωνικών διεργασιών κατά τη διάρκεια της εφηβείας, που εξελίσσονται παράλληλα με την αδιάκοπη ανάπτυξη του «κοινωνικού εγκεφάλου», η οποία αφορά τις δομές της μέσης γραμμής του φλοιού, της κροταφο-παρεγκεφαλιδικής συμβολής και του πρόσθιου κροταφικού φλοιού. Οι αλλαγές αυτές ανιχνεύονται στην αυτοεκτίμηση, τόσο σε ατομικό επίπεδο όσο και στα πλαίσια της κοινωνικής ομάδας, με ιδιαίτερα μειωμένα επίπεδα στα κορίτσια και στην αύξηση της αυτοσυνειδησίας, της πολυπλοκότητας του εαυτού και της αυτοαποκάλυψης κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Εξέχοντα είναι επίσης τα εφηβικά στοιχεία της νοητικοποίησης, δηλαδή της «γνωστικής λήψης προοπτικής» και της υιοθέτησης απόψεων των άλλων.

Καθιερωμένοι μελλοντικοί ψυχοκοινωνικοί παράγοντες κινδύνου για την εφηβική κατάθλιψη συνιστούν η χαμηλή αυτοεκτίμηση και η αυξημένη αυτογνωσία. Λεπτομερέστερα, το άγχος, ιδίως η κοινωνική φοβία, σε συνδυασμό με τις αρνητικές αυτοαξιολογήσεις αναζωπυρώνονται όταν οι έφηβοι έχουν την προσοχή ιδιαίτερα εστιασμένη στον εαυτό τους και προβάλλουν την κατασκευή του εαυτού τους ως «κοινωνικό αντικείμενο». Συμπτώματα κατάθλιψης συναντώνται, επίσης, σε εφήβους με φτωχές ικανότητες νοητικοποίησης (Pfeifer, J.H. and Allen, N.B., 2021d).

## **Κεφάλαιο 4. Οι διαγνωστικοί δείκτες της προεφηβείας**

### **4.1. Εισαγωγή στους βιοδείκτες**

Όπως γίνεται κατανοητό, κρίνεται αναγκαία η συνεχής και ενδεδειγμένη παρακολούθηση της σωματικής και της πνευματικής ανάπτυξης των παιδιών, από τη σύλλησή τους έως και την ενηλικίωση. Για το σκοπό αυτό, επιτεύχθηκε η ανάδειξη ενός δικτύου βιοδεικτών που καλύπτει όλα τα στάδια και τις πτυχές της αναπαραγωγικής ανάπτυξης και λειτουργίας (Rockett, J.C., Lynch, C.D. and Buck, G.M., 2004a).

Για τον προσδιορισμό και την εξήγηση αυτών των δεικτών, όμως, είναι απαραίτητο να γίνει σαφής η έννοια του «βιοδείκτη» και της χρησιμότητάς του (Strimbu, K. and Tavel, J.A., 2010a). Οι βιοδείκτες είναι βιολογικοί δείκτες, μία ευρεία υποκατηγορία ιατρικών σημείων και αντικειμενικών ενδείξεων της ιατρικής κατάστασης που παρατηρούνται εκτός του ασθενούς, που μπορούν να μετρηθούν επανειλημμένα και με ακρίβεια, παρέχοντας χρήσιμες πληροφορίες για μία ή περισσότερες πτυχές της βιολογικής ανάπτυξης ή λειτουργίας. Οι βιοδείκτες μπορεί να αφορούν τόσο το ανατομικό όσο και το μοριακό επίπεδο του ανθρώπου και να κατατοπίζουν σχετικά με τη φύση μιας έκθεσης, την επίδραση που μπορεί αυτή να έχει στον οργανισμό ή την ευαισθησία ατόμων ή πληθυσμών στις τοξικές της επιδράσεις. Οι δείκτες αυτοί χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση μιας ευρείας ποικιλίας αντιδράσεων και

καταστάσεων, από μια δυσλειτουργική ανάπτυξη έως τους πρώιμους δείκτες ασθενειών που αργούν να εκδηλωθούν (Rockett, J.C., Lynch, C.D. and Buck, G.M., 2004b).

Αναλυτικότερα, η χρησιμότητα των βιοδεικτών γίνεται φανερή σε πολυάριθμα επίπεδα. Αρχικά, εκείνοι που περιγράφουν το αναπτυξιακό στάδιο ή το στάδιο της νόσου υποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο στάδιο σε μία φυσιολογική ή νοσολογική διαδικασία ανάπτυξης. Δεύτερον, οι βιοδείκτες έκθεσης δίνουν τις μετρήσιμες αλλαγές στη βιολογική εμφάνιση ή λειτουργία που υποδηλώνουν έκθεση σε ορισμένο ερέθισμα, το οποίο μπορεί να είναι χημικό, βιολογικό ή φυσικό. Τέτοιοι βιοδείκτες μπορεί να είναι χρήσιμοι για τον εντοπισμό δυνητικώς τοξικών εκθέσεων και δεν είναι υποχρεωτικό να αποτελούν άμεσο αποτέλεσμα της έκθεσης. Ακολούθως, οι βιοδείκτες που πληροφορούν για την επίδραση μιας έκθεσης αναφέρονται σε περιβαλλοντικές εκθέσεις, χημικές ή φυσικές, που είναι ικανές να προκαλέσουν πολλαπλές επιπτώσεις, οι οποίες μπορούν να εντοπιστούν είτε συστηματικά είτε περιορισμένες σε κάποιο σημείο και μετρήσιμες σε κλινικό, κυτταρικό ή μοριακό επίπεδο. Τέλος, οι βιοδείκτες ευαισθησίας είναι γενετικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση προδιάθεσης ή αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ορισμένων παθήσεων. Οι βιοδείκτες αυτοί αποδεικνύουν ότι η γενετική σύσταση κάποιων ατόμων τα καθιστά περισσότερο ή λιγότερο επιρρεπή στην ανάπτυξη ορισμένων ασθενειών, που μπορεί να έχουν γενετική, περιβαλλοντική ή σύνθετη προέλευση (Rockett, J.C., Lynch, C.D. and Buck, G.M., 2004c).

Οι διάφοροι βιοδείκτες που υπάρχουν εξυπηρετούν την επισήμανση μιας μεγάλης ποικιλίας μετρήσιμων στοιχείων. Αυτά μπορούν να είναι βιοχημικές, μοριακές, κυτταρικές, γενετικές, ανοσολογικές ή φυσιολογικές αλλαγές, μία μητρική ένωση, κάποιος μεταβολίτης, δείκτες πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης, τελικά σημεία απόπτωσης, προσθήκης ή βλάβες στο DNA, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, μικροπυρήνες, έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων, αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση ή μετρήσεις ενζυμικής δραστηριότητας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, διαφορετικοί βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μέτρηση του ίδιου στοιχείου (Rockett, J.C., Lynch, C.D. and Buck, G.M., 2004d).

## **4.2. Οι βασικότεροι βιοδείκτες της προεφηβείας**

### **4.2.1. Μέτρηση προεφηβικών βιοδεικτών με βάση τη σταδιοποίηση Tanner**

Στη μελέτη των βιοδεικτών της προεφηβείας, ειδικότερα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σταδιοποίηση της ανάπτυξης σε φυσιολογικό επίπεδο δύο διαφορετικοί βιοδείκτες, δηλαδή το μέγεθος των γεννητικών οργάνων ή του στήθους και η ανάπτυξη των τριχών του εφηβαίου. Ακριβέστερα, τα στάδια του Tanner είναι ενδεικτικά της ανατομίας κατά την ανάπτυξη. Επειδή, όμως, για να δώσει αυτός ο δείκτης αξιολογήσιμα αποτελέσματα σχετικά με τα δευτερογενή

χαρακτηριστικά του φύλου απαιτείται η οπτική εξέταση γυμνών παιδιών και εφήβων από εκπαιδευμένο προσωπικό, έχουν βρεθεί εναλλακτικές μέθοδοι απόκτησης των πληροφοριών αυτών.

Ένα παράδειγμα εναλλακτικής μεθόδου είναι η άμεση ερώτηση των παιδιών για την εκτίμηση της εφηβικής τους ωρίμανσης με βάση την παρουσία των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, στην οποία φαίνεται να απαντούν με μεγάλη ακρίβεια. Άλλοι σχετικοί με το σώμα βιοδείκτες ανάπτυξης είναι η σκελετική ανάπτυξη και η γραμμική ταχύτητα ανάπτυξης, δηλαδή η αύξηση του ύψους ανά έτος, οι οποίες συνδέονται άμεσα με τα στάδια αναπαραγωγικής ανάπτυξης του Tanner. Πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου αποτελεί το γεγονός ότι δείκτες όπως το ύψος, το βάρος και το ποσοστό σωματικού λίπους μπορούν να υπολογιστούν με τρόπο μη επεμβατικό, κοινωνικά αποδεκτό, γρήγορο και απλό. Ο εξοπλισμός για την άντληση δεδομένων από αυτούς τους δείκτες είναι οικονομικός και στο εμπόριο υπάρχει διαθέσιμη μία ευρεία ποικιλία αξιοποιήσιμων προϊόντων για τη μέτρηση του ύψους και του σωματικού λίπους. Επιπρόσθετα, για την κατανόηση του αναπτυξιακού σταδίου στα αγόρια αποτελεσματικός είναι και ο δείκτης της συχνότητας έντασης της φωνής, εφόσον κατά την εφηβεία η θεμελιώδης συχνότητα της φωνής μειώνεται σημαντικά. Η πιο απότομη αλλαγή στη φωνή συμβαίνει κατά τη μετάβαση από το στάδιο Tanner 3 στο στάδιο Tanner 4 της εφηβικής ανάπτυξης και υπολογίζεται με λαρυγγογραφία.

#### **4.2.2. Οι μεταβολίτες της προεφηβείας**

Πέραν αυτών των ευδιάκριτων και απτών βιοδεικτών, ωστόσο, για πιο εξειδικευμένη ανεύρεση προεφηβικών και εφηβικών χαρακτηριστικών, χρησιμοποιούνται μοριακοί και κυτταρικοί βιοδείκτες (Rockett, J.C., Lynch, C.D. and Buck, G.M., 2004e). Η μεθοδολογία χρήσης τους προϋποθέτει την παρακολούθηση μοριακών και κυτταρικών αλλαγών σε προσβάσιμους ιστούς, όπως τα ούρα και το αίμα. Τα δείγματα αυτά είναι πολύ ωφέλιμα για τη μέτρηση των επιπέδων χημικών ουσιών, ορμονών και μεταβολιτών, των επιπέδων έκφρασης γονιδίων και πρωτεϊνών και της ακεραιότητας του γενετικού υλικού. Αντίστοιχα, για τη διεξαγωγή αναλυτικότερων εξετάσεων στην φυσιολογική ανάπτυξη, εφαρμόζονται και γενετικοί βιοδείκτες. Σε αυτούς αντικατοπτρίζεται η ανάπτυξη και η μεταλλοποίηση των οστών, με δεδομένο ότι κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης αυτές οι διαδικασίες μαζί με τον κύκλο εργασιών των οστών αυξάνονται δραματικά. Κατά την κλινική διερεύνηση του κύκλου εργασιών των οστών στα παιδιά κατά την υγεία και τη νόσο, οι βιοχημικοί δείκτες της οστικής αναδιαμόρφωσης αποδεικνύονται εξαιρετικά επωφελείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δείκτες οστικού μεταβολισμού είναι καλοί προγνωστικοί δείκτες της οστικής μάζας στα αγόρια και της αύξησης της οστικής μάζας και στα δύο φύλα.

Ακόμη, τα στεροειδή του φύλου και άλλες ορμόνες ξεχωρίζουν για την χρησιμότητά τους ως βιοδείκτες της ωρίμανσης. Συνεπώς, η έναρξη της εφηβικής ανάπτυξης διακρίνεται από τη μέτρηση των ορμονών που ρυθμίζονται άμεσα ή έμμεσα από την GnRH, συμπεριλαμβανομένων των γοναδοτροπινών, δηλαδή των LH και FSH και των στεροειδών του φύλου, δηλαδή της τεστοστερόνης και των οιστρογόνων. Επισημαίνεται ότι οι αρχικές αυξήσεις των τιμών σε αυτές τις ορμόνες μπορούν να λειτουργήσουν ως πρώιμοι βιοδείκτες της έναρξης της εφηβείας, καθώς η μέτρησή τους στα ούρα γίνεται αξιόπιστα και ανέξοδα.

Συμπληρωματικός ορμονικός βιοδείκτης για την προεφηβεία είναι η μυλλεριανή ανασταλτική ουσία (MIS), επίσης γνωστή ως αντιμυλλεριανή ορμόνη, που είναι ένα ένα γοναδικό πεπτίδιο, μέλος της οικογένειας του μετασηματιστικού αυξητικού παράγοντα-β και ζωτικής σημασίας για τη διαφοροποίηση του ανδρικού φύλου (Rockett, J.C., Lynch, C.D. and Buck, G.M., 2004f). Παράγεται από τα κύτταρα Sertoli από τη στιγμή της εμβρυϊκής διαφοροποίησης του φύλου έως την εφηβεία και είναι από τα καλύτερα διερευνημένα προϊόντα των κυττάρων Sertoli, γεγονός που την καθιστά καλό βιοδείκτη για την εξέταση της παθοφυσιολογίας των κυττάρων αυτών. Η αντιμυλλεριανή ορμόνη ορού παρέχει εποικοδομητικά στοιχεία για την αξιολόγηση της έναρξης της εφηβείας. Οι τιμές της στα αγόρια πολλαπλασιάζονται ραγδαία κατά το πρώτο έτος της ζωής, γίνονται μέγιστες στο τέλος της βρεφικής ηλικίας, έχουν ομοιομορφία και σταθερότητα στην προεφηβεία και στη συνέχεια ελαττώνονται σταδιακά μέχρι την εφηβεία. Όταν η έκφραση της αντιμυλλεριανής ορμόνης διακόπτεται στους φυσιολογικούς όρχεις, προκύπτει ότι τα κύτταρα Sertoli έχουν διαφοροποιηθεί πλήρως και τα πρωτογενή σπερματοκύτταρα έχουν εμφανιστεί. Αντίθετα, η αντιμυλλεριανή ορμόνη εκφράζεται στις ωοθήκες μόνο μέχρι το τέλος της εμβρυϊκής ζωής και δεν είναι ανιχνεύσιμη στα περισσότερα κορίτσια στην προεφηβεία.

Παρόλες τις πληροφορίες που δίνει η μυλλεριανή ανασταλτική ουσία (MIS) για τη διάγνωση της προεφηβείας, αυτή μπορεί να υπολογιστεί επιτυχώς μόνο σε ορό αίματος. Για το λόγο αυτό, υπάρχουν άλλοι εξίσου βασικοί βιοδείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως κριτήρια εκτίμησης του αναπτυξιακού σταδίου. Ένας από αυτούς είναι η ινχιμπίνη, ένα πεπτίδιο γοναδικής προέλευσης που καταστέλλει την παραγωγή της FSH. Εξετάζοντάς την, διαπιστώνεται ότι η έκφραση της ινχιμπίνης Β είναι υψηλή στα αγόρια βρέφη, αλλά ελαττώνεται παράλληλα με την αύξηση των γοναδοτροπινών και φτάνει στο κατώτατο σημείο στην ηλικία των έξι με δέκα ετών. Είναι, συμπερασματικά, ένας αποτελεσματικός για τη διάγνωση της κρυφορχίας και της πρώιμης εφηβείας βιοδείκτης, καθώς επίσης και για τη διαπίστωση της παρουσίας ορχικών σπερματοζωαρίων σε ασθενείς με μη αποφρακτική αζωοσπερμία. Μεταξύ των σταδίων Tanner 1 και Tanner 2 στα αγόρια, η ινχιμπίνη Β στον ορό ανέρχεται και πάλι, αλλά έπειτα μετριάζεται. Από την άλλη, τα επίπεδα της ινχιμπίνης Α στον ορό των αγοριών είναι κάτω από το ανιχνεύσιμο όριο, ενώ τόσο η ινχιμπίνη Α όσο και η Β μπορούν να μετρηθούν στα κορίτσια. Στην περίπτωση

των κοριτσιών, οι τιμές των ινχιμπινών είναι διαφορετικές ανάλογα με το στάδιο της εφηβείας, γεγονός που υποδηλώνει ότι τόσο η έναρξη όσο και η πρόοδος της εφηβείας εξαρτώνται από τις αλλαγές στις συγκεντρώσεις στον ορό αυτών και άλλων πεπτιδίων που ρυθμίζουν την FSH. Η ινχιμπίνη, ωστόσο, υστερεί στο γεγονός ότι μπορεί να αναζητηθεί μόνο στον ορό του αίματος, με εξαίρεση την ινχιμπίνη Α που μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα εγκύων γυναικών.

Ακολουθεί η λεπτίνη, η ορμόνη των λιποκυττάρων, που είναι ουσιώδης για τη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης και αλληλεπιδρά με τον αναπαραγωγικό άξονα σε πολλαπλά σημεία, έχοντας διεγερτικές επιδράσεις στον υποθάλαμο και την υπόφυση και ανασταλτική δράση στις γονάδες (Rockett, J.C., Lynch, C.D. and Buck, G.M., 2004g). Επηρεάζει πολλούς διαφορετικούς ιστούς του σώματος και έχει κάποιο ρόλο στον έλεγχο της έκκρισης της GnRH και της LH, αλλά και στην εφηβεία, την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία. Η συνέχιση της φυσιολογικής αναπαραγωγικής λειτουργίας στηρίζεται στη φυσιολογική απελευθέρωση λεπτίνης, καθώς το πεπτιδίό αυτό είναι ένα σημάδι που υπογραμμίζει την έναρξη και την εξέλιξη της εφηβείας. Τόσο τα αγόρια όσο και τα κορίτσια παρουσιάζουν προοδευτική αύξηση των επιπέδων λεπτίνης στην προεφηβεία και συγκεκριμένα μέχρι το στάδιο του Tanner 2. Όταν αρχίζει η εφηβεία, οι συγκεντρώσεις λεπτίνης ορού αγοριών και κοριτσιών αποκλίνουν, που αποδίδεται στο γεγονός ότι στα αγόρια αυτές φαίνεται να αυξάνονται και στη συνέχεια να μειώνονται δραματικά στα επίπεδα της προεφηβείας, ενώ στα κορίτσια αυτές συνεχώς αυξάνονται. Άρα, η λεπτίνη ορού είναι ένας ακόμη αξιολογός βιοδείκτης για την έναρξη και την πορεία της εφηβείας.

Ομοίως, η πρωτεΐνη Makorin Ring Finger Protein 3 (MKRN3) κατέχει κι αυτή κεντρικό ρόλο στην αξιολόγηση του αναπτυξιακού σταδίου, εφόσον η έκφρασή της στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου μειώνεται ταχέως πριν από την έναρξη της εφηβείας, ακολουθούμενη από σταθερή μείωση κατά τη διάρκεια της εφηβικής εξέλιξης. Η πρωτεΐνη αυτή εκφράζεται από ένα γονίδιο του οποίου μόνο το πατρικό αλληλόμορφο εκφράζεται και το μητρικό αποσιωπάται. Μεταλλάξεις στο γονίδιο MKRN3, που την κωδικοποιεί, οφείλονται για τις περισσότερες περιπτώσεις κεντρικής πρόωμης εφηβείας (CPP) (Faienza, M.F. et al., 2022a).

#### **4.2.3. Εναλλακτικοί βιοδείκτες προεφηβείας**

Ένας άλλος πιθανός τρόπος για τη διερεύνηση βιοδεικτών στα αγόρια είναι τα αντισπερματικά αυτοαντισώματα (ASA). Η παρουσία των αντισωμάτων αυτών κατά την προεφηβεία είναι τακτική μεταξύ ασθενών με ουρογεννητική παθολογία και έχουν έντονη δραστηριότητα σε δείγματα ορού προέφηβων αγοριών με ορχική ανεπάρκεια, δηλαδή κρυπορχία ή κινητό όρχι. Βέβαια, οι δυσλειτουργίες του αναπαραγωγικού δεν οδηγούν πάντα στην παραγωγή αντισπερματικών αυτοαντισωμάτων. Η παρουσία αυτών στον ορό θεωρείται συνήθως προβληματική, καθώς αποδεικνύουν με σαφήνεια την διακύβευση της γονιμότητας.

Η εκτίμηση της ηλικίας που αρχίζει η σπερμαρχή μπορεί να γίνει με την αξιολόγηση του σπέρματος στα ούρα, δηλαδή τη σπερματοουρία. Αυτή συνδέεται σημαντικά με τα στάδια του Tanner και το μέγεθος των όρχεων, πιστοποιώντας την εγκυρότητά της ως χρήσιμο δείκτη της εφηβικής ανάπτυξης. Πολλά, όμως, ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορούν να δοθούν με τη μεθοδολογία αυτή, αφού η σπερματοουρία είναι ένα συνηθισμένο γεγονός κατά τη διάρκεια της πρώιμης και μέσης εφηβείας από,τι σε πιο ώριμα άτομα. Η τακτική χρήση της ως δείκτη της εφηβείας εμποδίζεται από τη διαλείπουσα εμφάνιση αρνητικών για το σπέρμα δειγμάτων ούρων (Faienza, M.F. et al., 2022b).

Γίνεται σαφές, λοιπόν, πως για την άντληση των βιοδεικτών και κατ' επέκταση για την εξέταση των αποτελεσμάτων που δίνουν, είναι αναγκαίο να συλλέγεται μία πληθώρα δειγμάτων, κάτι το οποίο χαρακτηρίζεται από ένα βαθμό δυσκολίας. Για παράδειγμα, η συλλογή των δειγμάτων απαιτεί χρόνο και σύνθετες διαδικασίες, με πρωτόκολλα αποθήκευσης και λήψης δείγματος, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την έκφραση ή την ακεραιότητα ορισμένων βιοδεικτών και κυρίως των μοριακών ή κυτταρικών. Μία άλλη δυσκολία έγκειται στην καθημερινή ή ακόμη και ωριαία αυξομείωση του επιπέδου ορισμένων βιοδεικτών, όπως των ορμονών του ορού. Ο χρόνος αποτελεί έναν επιπρόσθετο παράγοντα κατά τη μέτρηση ορισμένων αναλύτων στο αίμα και τα ούρα, εξαιτίας της αστάθειας που τους χαρακτηρίζει, η οποία επιβάλλει τη μέτρηση μέσα σε λίγες ώρες από τη συλλογή για αξιοποιήσιμα αποτελέσματα. Η κατάλληλη χρήση συντηρητικών, μέσων αποθήκευσης και η τήρηση των θερμοκρασιών αποθήκευσης και μεταφοράς είναι επίσης παράγοντες που πρέπει να τους δίνεται βαρύτητα, όπως επίσης και οι διαδικασίες δειγματοληψίας πρέπει να σχεδιάζονται και να διεξάγονται με στόχο τη μείωση της διακύμανσης που μπορεί να προκύψει από τη χρήση διαφορετικών πρωτοκόλλων. Συνολικά, η επιτυχής και αξιόπιστη έρευνα των βιοδεικτών των αναπτυξιακών σταδίων προϋποθέτει τη χρήση μη επεμβατικών μεθόδων και την τήρηση μιας λίστας κανόνων που εξασφαλίζει την απόκτηση ακριβών και αξιόπιστων αποτελεσμάτων (Rockett, J.C., Lynch, C.D. and Buck, G.M., 2004h).

Για την διερεύνηση της σκελετικής ανάπτυξης υπάρχουν, επίσης, αρκετοί βιοδείκτες, οι οποίοι προέρχονται από τον ορό και το αίμα. Βέβαια, λιγότερο επεμβατικά και με ευκολότερη επανάληψη συλλογής δείγματα τα οποία χρησιμοποιούνται ευρύτατα σήμερα στην έρευνα βιοδεικτών είναι το ουλικό υγρό και το σάλιο, στα οποία έχουν αναφερθεί διακυμάνσεις στα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), της πρωτεΐνης δέσμευσης της βιταμίνης D (DBP) και της οροτρανσφερρίνης (TF) σε διάφορα στάδια της σκελετικής ωρίμανσης. Οι βιοδείκτες που παρουσιάζουν το μεγαλύτερο ενδιαφέρον είναι ο IGF-1, η ALP, η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS) και το οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης (BALP), με σποραδική αξιολόγηση των DBP και TF, της δεσμευτικής πρωτεΐνης IGF (IGFBP-3), του λόγου IGF-1/IGFBP-3, της



οστεοκαλσίνης, της PTHrP και των μεταβολιτών. Οι βιοδείκτες αυτοί, που μπορούν να βρεθούν σε πολλαπλά βιολογικά υγρά, όπως το ουλικό υγρό, το σάλιο, το αίμα, ο ορός και τα ούρα, συσχετίζονται με τα στάδια της σκελετικής ωρίμανσης, όπως αυτά παρατηρούνται στη σταδιοποίηση της αυχενικής σπονδυλικής ωρίμανσης (CVM), σε πλευρικά κεφαλογραφήματα ή σε δείκτες σκελετικής ωριμότητας (SMIs), σε ακτινογραφίες χεριού-βραχίονα (Karoog, P. et al., 2023a).

Ειδικότερα, ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1) στον ορό και το σάλιο παρουσιάζει στατιστικά σημαντική αύξηση στην εφηβεία, σε σύγκριση με τα προεφηβικά και μεταεφηβικά στάδια. Έχει αποδειχθεί ότι υψηλότερη τιμή IGF-1 στο σάλιο αντιστοιχίζεται σε υψηλή ταχύτητα σκελετικής ανάπτυξης. Η τιμή του IGF-1 φαίνεται να διαφέρει ανάμεσα στα φύλα, με δεδομένο ότι η πρώιμη εφηβεία στα κορίτσια σχετίζεται με τη μέγιστη τιμή του IGF-1, που εντοπίζεται μέσω του δείκτη της αυχενικής σπονδυλικής ωρίμανσης, ενώ στα αγόρια μέσω του ίδιου δείκτη παρουσιάζεται κορύφωση του IGF-1, η οποία ακολουθείται από συνεχή αύξηση επιπέδων αυτού του βιοδείκτη. Πάντως, οι μέγιστες τιμές του IGF-1 που διακρίνονται και στα δύο φύλα με τη χρήση του ίδιου δείκτη σκελετικής ωρίμανσης αποδίδονται στον ρόλο του IGF-1 στο αίμα, που επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό των οστεοπρογονικών κυττάρων και τη διαφοροποίησή τους σε ώριμους οστεοβλάστες διεγείροντας τη σύνθεση οστεοκαλσίνης στα οστά.

Είναι γνωστό ότι ο IGF-1 επηρεάζεται άμεσα ή έμμεσα από την παραγωγή της GH και επομένως, ο λόγος GH/IGF-1 στον ορό μπορεί να αξιολογήσει την ανάπτυξη και τις ελλείψεις της με μεγαλύτερη ακρίβεια από ό,τι τα επίπεδα IGF-1 από μόνα τους. Ακόμη, η αυξητική ορμόνη συμμετέχει στην ανάπτυξη της άνω και κάτω γνάθου, η οποία χαρακτηρίζεται από θετική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου IGF-1 και της πρωτεΐνης σύνδεσής της, IGFBP-3. Επειδή, λοιπόν, η IGFBP-3 συνεπάγεται την αυξημένη βιολογική δραστηριότητα του κυκλοφορούντος IGF-179, θεωρείται πιο αξιόπιστος και ακριβής δείκτη σκελετικής ανάπτυξης σε σύγκριση με τον IGF-1 (Karoog, P. et al., 2023b).

Η ειδική για τα οστά αλκαλική φωσφατάση (BALP), ένας ακόμη ευαίσθητος βιοδείκτης, έχει διερευνηθεί για αλλαγές στον όγκο και την πυκνότητα του οστού ανάλογα με την ηλικία ή τα στάδια της σεξουαλικής ανάπτυξης και κατά την ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών. Έχει επίπεδα τα οποία κλιμακώνονται με κριτήριο την αυχενική σπονδυλική ωρίμανση και στα δύο φύλα κατά την ανάπτυξη, αλλά ελαφρώς νωρίτερα από εκείνα του IGF-1. Οι δύο αυτοί δείκτες έχουν σπουδαία στατιστική σχέση, αλλά η BALP θεωρείται λίγο πιο ακριβής για την σκελετική ωρίμανση. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η ύπαρξη μιας εξίσωσης παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της έναρξης της εφηβείας με τη χρήση των επιπέδων BALP στο σάλιο, μαζί με τη χρονολογική ηλικία και το εκατοστημόριο του δείκτη μάζας σώματος (BMI).

Τα μέσα επίπεδα οστεοκαλσίνης, συμπληρωματικά, παρουσιάζουν διαφοροποίηση ανάλογα με το φύλο, ακολουθώντας τα επίπεδα του IGF-1 σε όλα τα σκελετικά στάδια και είναι γενικά υψηλότερα στα αγόρια από ό,τι στα κορίτσια. Η οστεοκαλσίνη συνδέεται επίσης με τον IGF-1 στα διάφορα σκελετικά στάδια, τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια. Όσον αφορά τους βιοδείκτες πρωτεΐνη δέσμησης βιταμίνης-D και οροτρανσφερίνη, αποκτούν υψηλότερες τιμές στο εφηβικό στάδιο, σε σύγκριση με τα προεφηβικά και μεταεφηβικά στάδια (Karoor, P. et al., 2023c).

Επιπροσθέτως, η DHEAS, ένας πολύ πρακτικός βιοδείκτης, εμφανίζει νωρίτερα κορύφωση της τιμής του στα κορίτσια από ό,τι στα αγόρια και γενικότερα υψηλότερα επίπεδα στα εφηβικά στάδια σε σύγκριση με τα προεφηβικά στάδια. Στα αγόρια παρουσιάζεται, συνολικά, η υψηλότερη μέγιστη τιμή της DHEAS στον ορό. Η αλκαλική φωσφατάση, επιπλέον, έχει χαμηλότερο επίπεδο στα κορίτσια από ό,τι στα αγόρια και η δραστηριότητά της είναι διπλάσια στην εφηβική ηλικία από ό,τι στην προεφηβική και μεταεφηβική. Η κορύφωση στο στάδιο της εφηβείας μπορεί να εξηγηθεί με βάση το ρόλο της ALP στην μεταλλοποίηση, την ανάπτυξη και την αναδιαμόρφωση των σκελετικών οστών.

## **Κεφάλαιο 5. Αναπτυξιακές Διαταραχές**

### **5.1. Εισαγωγικές πληροφορίες για τις αναπτυξιακές διαταραχές**

Είναι πλέον βαθύτατα κατανοητό ότι η προεφηβεία είναι μια κομβική περίοδος με γρήγορες, ξεχωριστές και περίπλοκες αλλαγές, οι οποίες είναι ικανές να επηρεάσουν διάφορα σωματικά συστήματα. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από μεγάλο βαθμό ταχέων φυσιολογικών αλλαγών, που προκαλούνται από σημαντικές ορμονικές μεταβολές και νευρολογική και ψυχολογική ευαλωτότητα, η οποία συνοδεύεται από μεταβολές σε περιοχές υπεύθυνες για τη ρύθμιση των συναισθημάτων, τον έλεγχο των παρορμήσεων και τις γνωστικές λειτουργίες. Στην προεφηβεία κυριαρχεί η έλλειψη του συντονισμού μεταξύ σωματικής και συναισθηματικής ανάπτυξης, με αποτέλεσμα το παιδί να αντιμετωπίζει συναισθηματική ανωριμότητα και δυσκολία στην αντιμετώπιση νέων εμπειριών και του άγχους, ενώ παράλληλα αγωνίζεται να χτίσει την αυτοαντίληψή του και να διαμορφώσει μία προσωπική ταυτότητα, γεγονός που μπορεί να το κατευθύνει σε σύγχυση και αγωνία. Οι γενετικές προδιαθέσεις και το οικογενειακό περιβάλλον παίζουν, επίσης, καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη πιθανών δυσλειτουργικών καταστάσεων στην προεφηβεία.

Οι διαταραχές που σχετίζονται με την προεφηβεία περιλαμβάνουν μια σειρά από σωματικά, ψυχολογικά και αναπτυξιακά ζητήματα, που εμφανίζονται κυρίως κοντά στην έναρξη της εφηβείας και αντιπροσωπεύουν έναν μεγάλο βαθμό ανησυχίας για την υγεία των παιδιών

και των εφήβων. Αυτές μπορούν να επηρεάσουν σοβαρά την πορεία ανάπτυξης του παιδιού, με πιθανές μακροπρόθεσμες συνέπειες για τη συνολική ευημερία και την ποιότητα ζωής του και να οδηγήσουν σε δυσεπίλυτες επιπτώσεις. Η σοβαρότητα αυτών των δυσλειτουργιών έγκειται στην ικανότητά τους να επηρεάζουν πολλαπλές πτυχές της υγείας, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης, της ψυχικής υγείας και της κοινωνικής ανάπτυξης. Καταστάσεις όπως η πρόωμη ή καθυστερημένη εφηβεία, οι διατροφικές διαταραχές και οι ψυχολογικές διαταραχές, μπορούν να εκτροχιάσουν τις φυσιολογικές αναπτυξιακές διαδικασίες, οδηγώντας σε προκλήσεις που εκτείνονται μέχρι την ενηλικίωση. Για παράδειγμα, η πρόωμη έναρξη της εφηβείας σχετίζεται με αυξημένους κινδύνους προβλημάτων ψυχικής υγείας, όπως κατάθλιψη και άγχος, καθώς και κοινωνικές δυσκολίες. Αντίθετα, η καθυστερημένη εφηβεία μπορεί να επηρεάσει την αυτοεκτίμηση και τις σχέσεις με τους συνομηλίκους, περιπλέκοντας περαιτέρω το ψυχοκοινωνικό περιβάλλον του παιδιού.

Κρίνεται, λοιπόν, απαραίτητη η εμβάθυνση στη μελέτη των περιεφηβικών διαταραχών, με στόχο την έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση σε αυτές, που μπορεί να μετριάσει τις δυσμενείς επιπτώσεις αυτών των καταστάσεων. Η κατανόηση των υποκείμενων αιτιών και μηχανισμών μπορεί επίσης να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικές θεραπείες και προληπτικές στρατηγικές. Η έρευνα σε αυτόν τον τομέα μπορεί να παρέχει, επιπλέον, πληροφορίες για τους ευρύτερους μηχανισμούς της ανθρώπινης ανάπτυξης, προσφέροντας πιθανά οφέλη πέρα από το άμεσο πλαίσιο των διαταραχών που σχετίζονται με την εφηβεία.

## **5.2. Πρόωμη Εφηβεία**

### **5.2.1. Ορισμός της πρόωμης εφηβείας**

Μία από τις πιο διαδεδομένες δυσλειτουργίες της παιδικής ανάπτυξης αποτελεί η πρόωρη εφηβεία (Precocious Puberty), η οποία ορίζεται ως η πρόωμη έναρξη της εφηβείας στα παιδιά και η ανάπτυξη των δευτερογενών αναπαραγωγικών χαρακτηριστικών πριν από την ηλικία των οκτώ ετών στα κορίτσια και των εννέα ετών στα αγόρια. Η διάγνωσή της είναι πολύ δύσκολη, καθώς ποικίλλει από καλοήθεις παραλλαγές έως σοβαρές καταστάσεις. Η πρόωμη εφηβεία ταξινομείται σε δύο μεγάλες κατηγορίες με βάση την αιτιολογία, την κεντρική πρόωμη εφηβεία (Central Precocious Puberty ή «CPP»), που είναι εξαρτώμενη της GnRH και την περιφερική πρόωμη εφηβεία (Peripheral Precocious Puberty), που δεν εξαρτάται από αυτή την ορμόνη. Πιο αναλυτικά, η κεντρική πρόωμη εφηβεία αντιπροσωπεύει την πραγματική εφηβική ανάπτυξη λόγω της προγενέστερης ωρίμανσης και ενεργοποίησης του άξονα ΥΥΓ. Η συνήθης αιτία

ανάπτυξης αυτής της διαταραχής στις γυναίκες είναι επίκτητη, ενώ στους άνδρες υπάρχει κάποια υποκείμενη παθολογία και αποδίδεται σε ένα πλήθος καταστάσεων (Kota, A.S., 2023a).

### **5.2.2. Αιτιολογικοί παράγοντες της πρώιμης εφηβείας**

Οι βασικότερες από αυτές τις καταστάσεις που οφείλονται για την ανάπτυξη κεντρικής πρώιμης εφηβείας σχετίζονται με τη δημιουργία βλάβων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Για παράδειγμα, το υποθαλαμικό αμάρτωμα είναι ένας όγκος του υποθαλάμου, στον οποίο τα έκτοπα νευρικά κύτταρα στη βλάβη χρησιμεύουν ως βοηθητική γεννήτρια παλμών της GnRH. Άλλοι σχετικοί όγκοι στο ΚΝΣ είναι το οπτικό γλοίωμα, οι αραχνοειδείς κύστες, το αστροκύτωμα, το επενδύωμα, ο υδροκέφαλος και οι όγκοι της επίφυσης. Επιπρόσθετες κατηγορίες βλαβών στο ΚΝΣ αποτελούν οι τραυματισμοί, που περιλαμβάνουν το τραύμα κεφαλής, την εγκεφαλική παράλυση και διάφορες λοιμώξεις, όπως η φυματιώδης μηνιγγίτιδα. Γενετικοί μπορεί να είναι επίσης οι λόγοι που η κεντρική πρώιμη εφηβεία πυροδοτείται. Μεταλλάξεις που οδηγούν σε απώλεια της λειτουργίας υπεύθυνης για την κωδικοποίηση του γονιδίου MRF3 (Makorin ring finger 3) και μεταλλάξεις ενεργοποίησης της λειτουργίας που κωδικοποιεί τα γονίδια της κισπεπτίνης (KISS1) και του υποδοχέα της (KISSR) αποτελούν δύο παραδείγματα γενετικής αιτιολογίας. Δεν αποκλείονται, επίσης, διάφορα σύνδρομα για την πρόκληση αυτής της διαταραχής, όπως η νευροϊνωμάτωση τύπου 1, το σύνδρομο Sturge Weber και η οζώδης σκλήρυνση. Τέλος, η κεντρική πρώιμη εφηβεία μπορεί να οφείλεται σε περιβαλλοντικούς λόγους. Συμπληρωματικά, η οικογενής κεντρική πρώιμη εφηβεία έχει χαρακτηριστικά γνωστικά, συμπεριφορικά και ψυχιατρικά συμπτώματα και σχετίζεται με επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες δεν θεραπεύονται εύκολα με φαρμακευτική αγωγή (Kota, A.S., 2023b).

Η δεύτερη κατηγορία της πρώιμης εφηβείας είναι η περιφερική πρώιμη εφηβεία, που είναι λιγότερο συχνή από την κεντρική και οφείλεται στην παραγωγή στεροειδών του φύλου από ενδογενείς ή εξωγενείς πηγές. Ορισμένες διακεκριμένες αιτίες είναι η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων (CAH), το σύνδρομο McCune-Albright, οι όγκοι των επινεφριδίων, η εξωγενής έκθεση σε στεροειδή του φύλου και το σύνδρομο Van Wyk και Grumbach. Κρίσιμη αιτία είναι και οι όγκοι στις γονάδες, όπως οι όγκοι των κυττάρων Leydig και των κυττάρων Sertoli, όγκοι των γεννητικών κυττάρων, όπως το δυσγερμίνωμα, το τεράτωμα και οι εμβρυϊκοί όγκοι. Η περιφερική πρώιμη εφηβεία μπορεί να είναι, επίσης, το αποτέλεσμα της οικογενούς πρώιμης εφηβείας σε αγόρια πολύ μικρής ηλικίας. Αυτή είναι μία σπάνια αυτοσωμική επικρατούσα διαταραχή με τον κλινικό φαινότυπο να περιορίζεται στα αγόρια. Προκαλείται από μια γεννητική ενεργοποιητική μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα της LH, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των κυττάρων Leydig και την υπερπαραγωγή τεστοστερόνης. Σε αντίθεση με την κεντρική πρώιμη

εφηβεία, η περιφερική σπάνια οφείλεται σε όγκους. Στις περιπτώσεις, ωστόσο, του συνδρόμου McCune-Albright (CAH), των όγκων των επινεφριδίων και των όγκων των κυττάρων Leydig παρατηρείται μία εκτεταμένη παραγωγή ανδρογόνων, όπως συμβαίνει και με την παραγωγή χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) σε όγκους γεννητικών κυττάρων, ηπατοβλάστωμα, όγκους της επίφυσης και όγκους του μεσοθωρακίου.

Το σύνδρομο Van Wyk και Grumbach, πιο ειδικά, συνοδεύεται από πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό, κύστεις ωοθηκών και συμπτώματα πρώιμης εφηβείας. Αυτό εξηγείται από την υπερδιέγερση της υπόφυσης και την παραγωγή πολλαπλών ορμονών της, η οποία οφείλεται στο μη θεραπευμένο πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη πρώιμης εφηβείας. Παρομοίως, το σύνδρομο McCune-Albright είναι μια πάθηση που ενοχοποιείται για τη δημιουργία πρώιμης εφηβείας στα παιδιά. Προκαλείται από ενεργοποιητική μετάλλαξη του γονιδίου GNAS1, το οποίο κωδικοποιεί την α υπομονάδα της πρωτεΐνης G. Αυτή η ενεργοποίηση του γονιδίου αυξάνει τον σχηματισμό cAMP και όλοι οι εξαρτώμενοι από αυτήν υποδοχείς γίνονται υπερλειτουργικοί. Προκαλεί συνήθως μία τριάδα προβληματικών καταστάσεων, όπως πρώιμη εφηβεία μαζί με ινώδη δυσπλασία και δυσπλασία του σκελετικού συστήματος (Kota, A.S., 2023c).

### **5.2.3. Σωματικές εκδηλώσεις της πρώιμης εφηβείας**

Η πρώιμη εφηβεία μπορεί να εκδηλωθεί με μία πληθώρα σωματικών συμπτωμάτων. Εκείνα που εμφανίζονται πρώτα και είναι πολύ ορατά είναι η πρόωρη ανάπτυξη του μαστού στα κορίτσια και ο αυξημένος όγκος των όρχεων στα αγόρια. Άλλα βοηθητικά σημάδια για τη διάγνωση αυτής της διαταραχής περιλαμβάνουν την παράδοξα αυξημένη γραμμική ανάπτυξη, την εμφάνιση ακμής, διάφορες μυϊκές αλλαγές, ιδιαίτερη οσμή σώματος και ανάπτυξη ηβικής και μαχαλιαίας τριχοφυΐας. Επίσης, ένα παιδί που εισήλθε στο εφηβικό στάδιο σε φυσιολογική ηλικία, αλλά αναπτύσσεται με μία μη αναμενόμενη αυξημένη ταχύτητα, θεωρείται ότι πάσχει από πρώιμη εφηβεία. Στην πρώιμη εφηβεία παρατηρούνται, ακόμη, νευρολογικά συμπτώματα όπως πονοκέφαλος, αυξημένη περίμετρος κεφαλής, επιληπτικές κρίσεις, οπτικές και γνωστικές αλλαγές, σε συνδυασμό με συμπτώματα ανεπάρκειας της πρόσθιας και οπίσθιας υπόφυσης, όπως πολυουρία, πολυδιψία και αργή εξέλιξη ανάπτυξης, καθώς και κοιλιακό άλγος που υποδηλώνει την παθολογία των ωοθηκών.

Καίρια κρίνεται η τεκμηρίωση του ακριβούς ύψους, του βάρους, της ταχύτητας ανάπτυξης (cm/έτος) και του δείκτη μάζας σώματος, εφόσον η γραμμική επιτάχυνση της ανάπτυξης είναι ένα από τα επιφανέστερα χαρακτηριστικά της πρώιμης εφηβείας. Για τη διάγνωση της πρώιμης εφηβείας στα κορίτσια είναι απαραίτητη η ακριβής σταδιοποίηση του μαστού κατά Tanner, ενώ για τον ίδιο σκοπό απαιτείται η χρησιμοποίηση ορχιδόμετρου για τον προσδιορισμό του όγκου

των όρχεων στα αγόρια. Αγόρια και κορίτσια με εφηβική τριχοφυΐα και οσμή σώματος που δεν έχουν αυξημένο όγκο όρχεων και ανάπτυξης μαστού αντίστοιχα, είναι ουσιώδες να διερευνώνται για την αναζήτηση άλλων, περιφερικών αιτιών (Kota, A.S., 2023d).

#### **5.2.4. Νευροενδοκρινικοί μηχανισμοί πρόωρης εφηβείας**

Η εμφάνιση της πρόωρης εφηβείας επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από γενετικούς, περιβαλλοντικούς παράγοντες και από τον τρόπο ζωής, αλλά οι υποκείμενοι μηχανισμοί ενεργοποίησης δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως (Shanshan Wang et al., 2023a). Ένα αποτελεσματικό μονοπάτι για την υπόδειξη των πιθανών νευροενδοκρινικών μηχανισμών που προκαλούν την πρόωρη έναρξη της εφηβείας είναι εκείνο της αναζήτησης των πρώιμων βιοδεικτών που σχετίζονται με αυτή. Διάφορες σύγχρονες μέθοδοι, όπως η μη στοχευμένη μεταβολομική σκιαγράφηση, έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα επωφελείς για αυτόν τον σκοπό. Αναλυτικότερα, η μέθοδος αυτή αποτελεί ένα νέο ισχυρό εργαλείο που χρησιμοποιεί τη συστηματική ανάλυση μικρών μορίων, δηλαδή αμινοξέων, οργανικών οξέων, υδατανθράκων, νουκλεοτιδίων και λιπιδίων, για την ανάλυση τροποποιημένων μονοπατιών που συμβάλλουν σε σύνθετες ασθένειες. Η ικανότητα της μη στοχευμένης μεταβολομικής να ανιχνεύει διακυμάνσεις μεταβολιτών που επηρεάζονται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες την καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμη για την αποκάλυψη των βιολογικών μηχανισμών και των βιοδεικτών της πρώιμης εφηβείας. Συγκεκριμένα, για τη συλλογή όσο το δυνατόν περισσότερων πληροφοριών για τους μεταβολίτες της πρώιμης εφηβείας και την εξασφάλιση της ευρείας κάλυψής τους, η μη στοχευμένη μεταβολομική είναι ιδανική. Το καλύτερο βιολογικό υγρό για την πραγματοποίηση αυτής της εξέτασης είναι τα ούρα, αφού είναι εύκολα διαθέσιμα και περιέχουν μεταβολίτες που αντιπροσωπεύουν τις ανισορροπίες όλων των βιοχημικών οδών εντός του σώματος.

Δύο από τους πιθανούς βιοδείκτες για τη διάγνωση της πρόωρης εφηβείας είναι το 4-υδροξυιππουρικό οξύ και η 5-μεθοξυτρυπτοφόλη. Αυτές οι ουσίες ταυτοποιήθηκαν ως αποτελεσματικοί βιοδείκτες για τα αγόρια με πρώιμη εφηβεία από διάφορους ελέγχους, καθώς και οι δύο παρουσίασαν σημαντική μείωση. Η 5-μεθοξυτρυπτοφόλη, μάλιστα, συντίθεται από την επίφυση και μαζί με τη μελατονίνη εμπλέκεται στη ρύθμιση των ημερήσιων ρυθμών. Επιπρόσθετα, στην περίπτωση των κοριτσιών, το κατεσταλμένο 3-υδροξυβενζοϊκό οξύ και η ανορθωμένη γλουταμινολοπρολίνη παρουσίασαν καλύτερη διαγνωστική απόδοση από άλλους μεταβολίτες. Το 3-υδροξυβενζοϊκό οξύ έχει ρόλο ως βακτηριακός μεταβολίτης και ως φυτικός μεταβολίτης, ενώ η γλουταμινολοπρολίνη είναι ένα ατελές προϊόν διάσπασης της πέψης των πρωτεϊνών ή του καταβολισμού των πρωτεϊνών (Shanshan Wang et al., 2023b).

Εκτενέστερα, υπάρχουν ορισμένες μεταβολικές διεργασίες που προβάλλουν ενδιαφέρον για τη διάγνωση της πρόωρης εφηβείας στα αγόρια. Για παράδειγμα, παρατηρούνται διαφορές

στις οδούς μεταβολισμού της ιστιδίνης, της γλυκίνης, της σερίνης και της θρεονίνης και των σεληνοαμινοξέων στα αγόρια με πρώιμη εφηβεία. Αναλυτικότερα, τα επίπεδα της 1-μεθυλοϊσταμίνης, της ακεταλδεΐδης της μεθυλιμιδαζόλης, της ισταμίνης, που είναι τα προϊόντα μεταβολισμού της ιστιδίνης, καθώς και της γλυκίνης και της L-αλλοθρεονίνης, που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκίνης, φαίνονται αυξημένα. Αντίθετα, ο μεταβολισμός των σεληνοαμινοξέων είναι μειωμένος στα αγόρια που πάσχουν. Επιπλέον, η μεταβολική οδός της γλυκίνης, της σερίνης και της θρεονίνης σχετίζεται κυρίως με τη σύνθεση και την αποικοδόμηση δομικών πρωτεϊνών, ενώ ο ίδιος άξονας μπορεί να συμμετέχει στη ρύθμιση της μετατροπής των υδατανθράκων και της χρήσης της ενέργειας. Συμπερασματικά, οι ενδείξεις αυτές υποδηλώνουν ότι ο κύκλος εργασιών των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων φαίνεται αυξημένα δραστήριος στα αγόρια με πρώιμη εφηβεία.

Από την άλλη πλευρά, στα κορίτσια οι μεταβολίτες που σχετίζονται με την πρώιμη εφηβεία περιλαμβάνουν το πυροσταφυλικό και τα χαρακτηριστικά μονοπάτια περιέχουν τη δεξαμενή ενός άνθρακα από το φυλλικό οξύ και τον μεταβολισμό της D-γλουταμίνης και του D-γλουταμινικού. Μάλιστα, το D-γαλακτικό οξύ και το τετραϋδροφυλλικό οξύ αυξάνονται, ενώ το ομοκυτρίκό οξύ και η D-γλουταμίνη μειώνονται στα κορίτσια της πρώιμης εφηβείας. Ο μεταβολισμός του πυροσταφυλικού, του τελικού προϊόντος της γλυκόλυσης και η αφετηρία για τη γλυκονογένεση, είναι ένα από τα πιο έντονα μονοπάτια και οι μεταβολίτες που επηρεάζονται είναι το D-γαλακτικό οξύ και το ομοκυτρίκό οξύ. Το D-γαλακτικό οξύ αυξάνεται σημαντικά, ενώ το ομοκυτρίκό οξύ μειώνεται στα κορίτσια με πρώιμη εφηβεία. Στα μιτοχόνδρια, το πυροσταφυλικό κινεί την παραγωγή ATP και συνεπώς, είναι πιθανό η τροποποιημένη μεταβολική οδός του πυροσταφυλικού να αντανάκλα κάποια δυσλειτουργία του ενεργειακού μεταβολισμού στα κορίτσια με πρώιμη εφηβεία.

Το 3-υδροξυβενζοϊκό οξύ και γλουταμινυλοπρολίνη παρουσιάζουν καλύτερη διαγνωστική απόδοση από άλλους μεταβολίτες των ούρων. Ακόμη, ένας χρήσιμος για τη διάγνωση της πρόωρης εφηβείας στα κορίτσια μεταβολίτης είναι η SE-αδενοσυλσελενοχομοκυστεΐνη που εμπλέκεται στο μεταβολισμό των σεληνοαμινοξέων στους ανθρώπους, ο οποίος είναι απαραίτητος για τη διατήρηση της κατάστασης οξειδοαναγωγής. Στα κορίτσια με κεντρική πρώιμη εφηβεία η χαμηλή ολική οξειδωτική κατάσταση βρέθηκε να είναι υψηλότερη. Τέλος, μια αλλαγή στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος που παρατηρείται στα κορίτσια της πρώιμης εφηβείας υποδηλώνει αυξημένη παραγωγή τετραϋδροφυλλικού οξέος. Ο εξαρτώμενος από το φυλλικό οξύ μεταβολισμός ενός άνθρακα έχει παρατηρηθεί ότι είναι ένα θεμελιώδες μεταβολικό μονοπάτι στα κύτταρα και επηρεάζει τη σύνθεση νουκλεοτιδίων, αμινοξέων και τις επιγενετικές τροποποιήσεις, γεγονός που υποδηλώνει έναν πιθανό ρόλο για

αυτό το μονοπάτι στη διαμόρφωση επιγενετικών τροποποιήσεων που σχετίζονται με την πρώιμη εφηβεία στα κορίτσια (Shanshan Wang et al., 2023c).

### **5.2.5. Η γενετική προέλευση της πρώιμης εφηβείας**

Η ανάπτυξη της πρόωρης εφηβείας, όπως συμβαίνει με την πλειονότητα των δυσλειτουργιών, έχει άμεση συσχέτιση με έναν αξιόλογο αριθμό γονιδίων. Αρχικά, μία ενεργοποιητική μετάλλαξη, η Arg386Pro, στον υποδοχέα 54 που συνδέεται με πρωτεΐνη G (GPR54), γνωστός και ως KISS1R, ο οποίος δεσμεύει την κισπεπτίνη φαίνεται να παρατείνει την αντιδραστικότητα στην κισπεπτίνη, μειώνοντας την αποικοδόμηση του KISS1R. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις που επάγουν την απώλεια λειτουργίας στο γονίδιο MKRN3, που βρίσκεται στη γενετική περιοχή 15q11.2, σχετίζονται με την κεντρική πρώιμη εφηβεία, γεγονός που εξηγείται από την ανασταλτική δράση αυτού του γονιδίου στις οδούς που οδηγούν στην έναρξη της εφηβείας. Τέλος, το γονίδιο DLK1 είναι μητρικής προέλευσης και εκφράζεται σε διάφορους ιστούς κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, ενώ μεταγενέστερα μόνο σε νευροενδοκρινείς ιστούς και βλαστικά κύτταρα. Το DLK1 είναι πιθανό να ρυθμίζει τη νευρογένεση του υποθαλάμου και τον σχηματισμό της κισπεπτίνης. Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 14q32 στον άνθρωπο, περιοχή που σχετίζεται με το σύνδρομο Temple, το οποίο χαρακτηρίζεται από προγεννητική και μεταγεννητική αδυναμία ανάπτυξης, υποτονία, κινητική καθυστέρηση και μικρά χέρια. Ενδιαφέρον παρουσιάζει, λοιπόν, το γεγονός ότι η κεντρική πρώιμη εφηβεία έχει περιγραφεί σε ένα αξιοσημείωτο ποσοστό των ατόμων με σύνδρομο Temple (Faienza MF. et al., 2022c).

### **5.2.6. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την πρώιμη εφηβεία και ψυχοκοινωνικές συνέπειες**

Οι παράγοντες που ευθύνονται για την πρώιμη εφηβεία στα παιδιά είναι πολυεπίπεδοι και επειδή η εφηβεία δεν είναι μια ιατρική κατάσταση που απαιτεί θεραπεία, αλλά ένα φυσικό φαινόμενο του οποίου οι υποκείμενοι μηχανισμοί χρήζουν μελέτη, είναι αναγκαίο να γίνουν πλήρως σαφείς (Tremblay, L. and Frigon, J.-Y., 2005b). Αυτοί περιλαμβάνουν περιβαλλοντικά και ατομικά χαρακτηριστικά. Οι ατομικοί παράγοντες σχετίζονται με τον γενετικό κώδικα, το ύψος και το δείκτη μάζας σώματος, τον σωματότυπο, την αναλογία λίπους στο σώμα, το ποσό σωματικής δραστηριότητας και τη διατροφή. Από την άλλη, η γεωγραφία, με τις παραμέτρους του υψομέτρου, του καιρού, των εποχιακών διακυμάνσεων που επηρεάζουν τόσο τις προμήθειες τροφής, όσο και τους ορμονικούς κύκλος στον άνθρωπο, αλλά και το αστικό ή αγροτικό περιβάλλον, η φυλή, η σειρά γέννησης, ο αριθμός παιδιών στην οικογένεια και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση αποτελούν τους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η



κοινωνικοοικονομική κατάσταση, ειδικά, κρίνεται ουσιαστική για την πρόβλεψη της ηλικίας έναρξης της εφηβείας. Αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι το εισόδημα του νοικοκυριού είναι το κριτήριο της διατροφής των νοικοκυριών και συνεπώς, το είδος και η ποσότητα της προσλαμβανόμενης τροφής καθορίζουν τη σωματική μάζα, η οποία πυροδοτεί ή διατηρεί την εφηβεία.

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι τα παιδιά με πρώιμη εφηβεία αντιμετωπίζουν συχνά δυσμενείς συνέπειες κατά την εφηβεία, όπως αυτοτραυματισμούς και κοινωνικές και ακαδημαϊκές δυσκολίες. Συγκεκριμένα, τα κορίτσια με πρώιμη ωρίμανση κινδυνεύουν περισσότερο από προβλήματα ψυχοκοινωνικής προσαρμογής σε σχέση με τις συνομήλικές τους που ωριμάζουν εγκαίρως και υπάρχει τριπλάσια πιθανότητα να νοσήσουν από κατάθλιψη και αγχώδη διαταραχή. Επιπλέον, τα κορίτσια που έχουν ανώμαλη ανάπτυξη παρουσιάζουν περισσότερες δυσκολίες στις σχέσεις τους με τους συνομηλικούς και κινδυνεύουν να εκδηλώσουν προβληματικές συμπεριφορές και εγκληματικότητα προς το τέλος της εφηβείας.

Τα αγόρια με πρώιμη εφηβεία διατρέχουν επίσης σοβαρό κίνδυνο να παρουσιάσουν συμπεριφορές εξωτερικευμένων προβλημάτων, όπως σωματική επιθετικότητα, εχθρότητα, υπερκινητικότητα και παραβατικότητα. Τα αγόρια και τα κορίτσια με πρώιμη ωρίμανση εμφανίζουν, επίσης, περισσότερες πιθανότητες να εμπλακούν σε σεξουαλικές συμπεριφορές σε μικρότερη ηλικία, γεγονός που τα θέτει σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης και σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, επειδή οι νεότεροι έφηβοι είναι λιγότερο πιθανό να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισύλληψης, ιδίως κατά την πρώτη τους σεξουαλική εμπειρία (Tremblay, L. and Frigon, J.-Y., 2005c).

### **5.3. Καθυστερημένη Εφηβεία**

#### **5.3.1. Ορισμός της καθυστερημένης εφηβείας**

Μία εξίσου αναγνωρισμένη ανωμαλία της παιδικής ανάπτυξης είναι η καθυστέρηση στην έναρξη της εφηβείας, με σημαντικές επιπτώσεις στη σωματική, ψυχολογική και κοινωνική ευημερία των παιδιών που αφορά. Η καθυστερημένη έναρξη της εφηβείας στα κορίτσια ορίζεται ως η μη ανάπτυξη του μαστού μέχρι τα δεκατρία έτη, η χρονική διάρκεια μεγαλύτερη των τεσσάρων ετών μεταξύ της θηλαρχής και της ολοκλήρωσης της εφηβείας ή η έλλειψη εμμηναρχής μέχρι τα δεκαέξι έτη. Αντίστοιχα, καθυστερημένη εφηβεία στα αγόρια σημαίνει έλλειψη διόγκωσης των όρχεων έως τα δεκατέσσερα έτη ή χρονική διαφορά μεγαλύτερη των πέντε ετών μεταξύ της διόγκωσης των όρχεων και της ολοκλήρωσης της εφηβείας (Tang C, Zafar Gondal A, Damian M., 2023a). Η αρχική προσέγγιση αυτής της διαταραχής απαιτεί τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και ενδελεχή κλινική εξέταση για τον αποκλεισμό άλλων ιατρικών ή ψυχολογικών προβλημάτων,

ενώ κρίσιμο είναι να τεκμηριώνεται η παρουσία ή απουσία σημείων εφηβείας (Butler, G. and Purushothaman, P., 2021)

### **5.3.2. Αιτίες καθυστερημένης εφηβείας**

Οι κυρίαρχοι λόγοι που μπορεί να προκύψει η καθυστερημένη εμφάνιση της εφηβείας σε ένα παιδί είναι ο λειτουργικός υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός και ο συγγενής υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός. Ο πρώτος αντανακλά μια προσωρινή κλινική κατάσταση που προκαλείται από διάφορες πιέσεις που δέχεται το σώμα, συμπεριλαμβανομένων χρόνιων ασθενειών όπως το επίμονο άσθμα, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η κυστική ίνωση ή η ελκώδης κολίτιδα και η διατροφική ανεπάρκεια. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι ο υποσιτισμός αποτελεί αιτία της καθυστερημένης εφηβείας (Harrington, J. and Palmert, M.R., 2022a). Παράλληλα, ο συγγενής υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός είναι σπανιότερος και συνήθως οδηγεί σε ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης. Η συγκεκριμένη πάθηση απαιτεί την άμεση εξέταση ενός ασθενούς εάν αυτός από μικρή ηλικία παρουσιάζει σοβαρά χαμηλό ανάστημα (Tang C, Zafar Gondal A, Damian M., 2023b).

Στα αγόρια, πιο διεξοδικά, συναντάται το φαινόμενο της καθυστέρησης της εφηβείας και της ανάπτυξης (Constitutional Delay of Puberty and Growth - CDPG), το οποίο γίνεται ορατό όταν ο ρυθμός ανάπτυξης είναι μειωμένος. Σημείο κατατεθέν αυτού του φαινομένου είναι το δυσανάλογα χαμηλό ανάστημα για την ηλικία του ασθενούς, ο οποίος είναι συνήθως ένα υγιές αγόρι κοντά στην ηλικία της εφηβείας. Κατά τη γέννησή του, ο ασθενής έχει ένα μέσο για την ηλικία του ύψους, η αύξηση του οποίου φαίνεται να επιβραδύνεται περίπου στους τρεις με έξι μήνες της ηλικίας του. Όσο οι συνομήλικοι του παιδιού που αντιμετωπίζει την καθυστέρηση της εφηβείας και της ανάπτυξης βιώνουν τη χαρακτηριστική αιφνίδια εφηβική ανάπτυξη, αυτό εξακολουθεί να έχει τη χαμηλότερη ταχύτητα ανάπτυξης, δηλαδή την απόκτηση μόνο δύο με τεσσάρων εκατοστών ανά έτος, καθώς και έντονη καθυστέρηση στην εφηβεία. Τα αγόρια με αυτή την πάθηση, επομένως, εμφανίζουν το φαινόμενο της απότομης εφηβικής ανάπτυξης σε μεταγενέστερη ηλικία, συνήθως μεταξύ των δεκαπέντε και δεκαεπτά ετών, αντί για τη φυσιολογική που αντιστοιχεί στα δεκατρία έως δεκαπέντε έτη.

Επιπλέον, η οστική ηλικία του παιδιού που καθυστερεί να εισέλθει στην εφηβεία, η οποία συνδέεται ισχυρά με το τρέχον ύψος του, είναι κατά δύο ή περισσότερα έτη καθυστερημένη σε σύγκριση με την πραγματική ηλικία του. Η εξέταση του ιστορικού ενός τέτοιου παιδιού αποδεικνύει συνήθως ότι στην οικογένειά του υπάρχει κάποιο άμεσο μέλος που άργησε να αναπτυχθεί. Η συγκεκριμένη πάθηση, η καθυστέρηση της εφηβείας και της ανάπτυξης (CDPG) δηλαδή, είναι συχνά δύσκολο να διαφοροποιηθεί από τον υπογοναδοτροπικό

υπογοναδισμό (Tang C, Zafar Gondal A, Damian M., 2023c). Οι γενετικές αναλύσεις έχουν αυξήσει την κατανόηση της ρύθμισης του χρόνου της εφηβείας στον γενικό πληθυσμό, καθώς και της βάσης της CDPG (Harrington, J. and Palmert, M.R., 2022b).

Η καθυστέρηση στην έναρξη της εφηβείας, όμως, αποτελεί κυρίως τη συνέπεια του υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού (Hypogonadotropic Hypogonadism - HH), ο οποίος προκαλείται όταν υπάρχει μόνιμη καθυστέρηση στην ωρίμανση του άξονα ΥΥΓ. Ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή συγγενής και οφείλεται στη μερική ή πλήρη ανεπάρκεια της εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροπινών (GnRH), με αποτέλεσμα τη μειωμένη απελευθέρωση ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και τελικά τη συνολικά μειωμένη παραγωγή τεστοστερόνης.

Οι όγκοι του εγκεφάλου, όπως τα αδενώματα και τα κρανιοφαρυγγιώματα, είναι σπάνια αίτια υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού, αλλά αποτελούν συχνότερη αιτία καθυστέρησης της εφηβείας στα αγόρια απ' ό,τι στα κορίτσια. Οι όγκοι αυτοί διαταράσσουν τον άξονα ΥΥΓ, προκαλώντας μείωση των στεροειδών ορμονών του φύλου. Η υποψία για ύπαρξη κρανιακού όγκου συνιστάται όταν ένα παιδί παρουσιάζει πονοκεφάλους, ζάλη, εμετό και αλλαγές στην όραση.

Από την άλλη πλευρά, η καθυστερημένη εφηβεία είναι επίσης ένα φαινόμενο του υπεργοναδοτροπικού υπογοναδισμού, ο οποίος συνοδεύεται από την πρωτοπαθή γοναδική ανεπάρκεια. Με άλλα λόγια, τα επίπεδα ανδρογόνων είναι χαμηλά, προκαλώντας αύξηση της GnRH, της LH και της FSH. Ο υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός μπορεί να είναι επίκτητος ή συγγενής.

Ορισμένες από τις αιτίες απόκτησης υπεργοναδοτροπικού υπογοναδισμού αποτελούν η ακτινοβολία στους όρχεις για την αντιμετώπιση κάποιας κακοήθειας, η χειρουργική επέμβαση για κρυφορχία ή συστροφή ή κάποια λοίμωξη. Στα αγόρια, η πιο συχνή συγγενής μορφή πρωτοπαθούς γοναδικής ανεπάρκειας είναι το σύνδρομο Klinefelter. Αυτό οφείλεται σε ανευπλοειδία των χρωμοσωμάτων του φύλου, που συνήθως καταλήγει σε καρυότυπο της μορφής «47, XXY». Η εικόνα των ασθενών συνήθως περιγράφεται από ψηλό ανάστημα, δυσανάλογα μακριά άκρα και γυναικομαστία, ενώ στην ψυχοσύνθεση εντοπίζονται νευρολογικά προβλήματα ή προβλήματα συμπεριφοράς. Ωστόσο, το χαρακτηριστικό στοιχείο του συνδρόμου είναι οι μικροί, αλλά σταθεροί σε όγκο όρχεις, γεγονός που συνήθως οδηγεί σε υπογονιμότητα λόγω ολιγοσπερμίας ή αζωοσπερμίας.

Τέλος, μία σπανιότερη αιτία που οδηγεί σε καθυστερημένη έναρξη εφηβείας στα αγόρια είναι το σύνδρομο της εξαφάνισης των όρχεων ή το σύνδρομο της ορχικής παλινδρόμησης (Testicular Regression Syndrome - TRS). Αυτό εμφανίζεται σε ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων κρυφορχίας και βασίζεται στην αγγειακή θρόμβωση ή συστροφή, που συμβαίνει

στην προγεννητική ή περιγεννητική περίοδο και προκαλεί εκφύλιση των όρχεων. Ως εκ τούτου, ένα έμβρυο που αρχικά ανέπτυξε φυσιολογικούς όρχεις στη μήτρα θα γεννηθεί με μη ψηλαφητούς όρχεις.

Στα κορίτσια ισχύει ότι η καθυστερημένη εμφάνιση της εφηβείας είναι λιγότερο συχνή και με τη λήψη του ιστορικού εκείνων που πάσχουν, γίνεται φανερή η ύπαρξη κάποιου άμεσου συγγενή που άργησε να αναπτυχθεί φυσιολογικά. Πρωτεύων λόγος για την ανάπτυξη αυτής της αναπτυξιακής δυσλειτουργίας σε αυτό το φύλο είναι ο λειτουργικός υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός. Τις περισσότερες φορές αναπτύσσεται δευτερογενώς, σε καταστάσεις που μειώνουν το συνολικό σωματικό λίπος, κάτι που συνήθως σχετίζεται με τη νευρική ανορεξία ή την υπερβολική άσκηση. Και οι δύο αυτές νοσηρές καταστάσεις συνεπάγονται τη σημαντική μείωση των θερμίδων, που μειώνει με τη σειρά της τη συγκέντρωση λεπτίνης στον οργανισμό, με τελικό αποτέλεσμα την ανεπάρκεια των γοναδοτροπινών. Η μειωμένη έκκριση των LH και FSH, σε συνδυασμό με το χαμηλότερο σωματικό λίπος, καταστέλλει την παραγωγή και έκκριση οιστρογόνων, καθυστερώντας έτσι την εφηβεία.

Δεύτερον, το σύνδρομο Kallman μπορεί επίσης να αποτελέσει αιτία για την καθυστερημένη εφηβεία στα κορίτσια, αλλά είναι πολύ σπάνιο σε αυτά και πιο συχνό στα αγόρια. Αυτή η διαφορά οφείλεται στο γεγονός ότι το σύνδρομο Kallman είναι κυρίως μια φυλοσύνδετη υπολειπόμενη γενετική διαταραχή που εντοπίζεται στο X χρωμόσωμα, αλλά μπορεί επίσης να είναι και αυτοσωμική επικρατούσα.

Συμπληρωματική αιτία πρόκλησης καθυστερημένης εφηβείας στα κορίτσια είναι, όπως και στα αγόρια, ο υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός. Σε αυτήν την περίπτωση, η διαταραχή αυτή είναι αποτέλεσμα πρωτοπαθούς ωοθηκικής ανεπάρκειας και είναι είτε ιδιοπαθής, είτε συγγενής. Στις επίκτητες αιτίες περιλαμβάνεται η λήψη ακτινοθεραπείας για τη θεραπεία καρκίνων και κακοηθειών, ενώ η αυτοάνοση καταστροφή των ωοθηκών θα μπορούσε επίσης να οδηγήσει σε υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό.

Όταν το κορίτσι με υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό έχει κοντό ανάστημα, είναι αναγκαίο να εξετάζεται η πιθανότητα ύπαρξης του συνδρόμου Turner (Turner Syndrome - TS). Αυτό το σύνδρομο προκύπτει από μερική ή πλήρη απουσία ενός χρωμοσώματος X, με αποτέλεσμα τον καρυότυπο της μορφής «45, X». Βασικά κλινικά σημεία στην βρεφική ηλικία είναι το αυχενικό πτερύγιο και το κυστικό ύγρωμα ή λεμφοίδημα. Στα κοινά κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνονται επίσης ο αυχέννας με πτυχές, ο φαρδύς θώρακας με τις θηλές σε μεγάλη απόσταση μεταξύ τους και το χαμηλό ανάστημα. Άλλες κοινές συσχετίσεις με το σύνδρομο Turner περιλαμβάνουν τη διγλώχινα αορτική βαλβίδα, τη στένωση της αορτής, αυτοάνοσες διαταραχές όπως η κοιλιοκάκη και συγγενείς δυσπλασίες των νεφρών, όπως οι πεταλοειδείς νεφροί (Tang C, Zafar Gondal A, Damian M., 2023d). Ο αποκλεισμός της περίπτωσης

του συνδρόμου Turner είναι υποχρεωτικός σε όλα τα κορίτσια με ή χωρίς τα χαρακτηριστικά δυσμορφικά σημεία, εάν αυτά έχουν χαμηλό ανάστημα σε αναλογία με το ύψος των γονέων και καθυστερημένη ή πλήρως σταματημένη εφηβεία (Albanese, A. and Stanhope, R., 1995a).

### **5.3.3. Ενδοκρινολογικής φύσεως αιτίες για την καθυστερημένη εφηβεία**

Η καθυστερημένη εφηβεία συνδέεται στενά με τις ορμόνες, επειδή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της ρύθμισης της έναρξης και της εξέλιξης της εφηβείας. Πιο συγκεκριμένα, τα βασικά επίπεδα της LH, της FSH, της τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία και τη λειτουργία των όρχεων ή των ωοθηκών, καταδεικνύοντας υπεργοναδοτροπικό ή υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό (Mushtaq, T. and Wales, J.K., 2007a). Ιδιαίτερη έμφαση χρειάζεται να δίνεται και στον ρυθμό ανάπτυξης, λαμβάνοντας υπόψη ότι είναι πιο αργός λίγο πριν από την έναρξη της εφηβείας.

Για τη διάγνωση του υπεργοναδοτροπικού υπογοναδισμού, εξετάζεται η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) ή υπολογίζονται τα επιπέδα αναστολέων, με τη μέτρηση των ινχιμπινών. Φυσιολογικά, η έγχυση υποδόριας hCG προκαλεί αύξηση των βασικών επιπέδων τεστοστερόνης και οιστρογόνων εάν οι γονάδες είναι παρούσες και λειτουργικές. Ακόμη, για τη διάγνωση του υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού, συνήθως γίνεται μια εξέταση της GnRH, που διεγείρει την απελευθέρωση των LH και FSH από την πρόσθια υπόφυση.

Το σύνδρομο Klinefelter, η συχνότερη αιτία υπεργοναδοτροπικού υπογοναδισμού στους άνδρες, συχνά παρουσιάζει αργή εξέλιξη της εφηβείας και όχι καθυστερημένη εφηβεία. Η αύξηση της FSH μπορεί να εμφανιστεί κατά την προεφηβεία, την οποία διαδέχεται μια αυξημένη LH. Τα επίπεδα τεστοστερόνης αρχίζουν να αυξάνονται στη φυσιολογική ηλικία και μπορεί να φτάσουν σε επίπεδα ενηλίκων, αλλά στη συνέχεια μειώνονται σε σχέση με την αυξανόμενη αναλογία οιστρογόνων-τεστοστερόνης. Στα κορίτσια, το σύνδρομο Turner μπορεί να παρουσιαστεί ως καθυστέρηση ή αναστολή της εφηβείας με αυξημένα επίπεδα FSH, εντός του εύρους της εμμηνόπαυσης (Mushtaq, T. and Wales, J.K., 2007b.)

### **5.3.4. Γονιδιακή συσχέτιση καθυστερημένης εφηβείας**

Οι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν τον χρόνο έναρξης της εφηβείας, επηρεάζοντας την παραγωγή ορμονών και την ανάπτυξη του αναπαραγωγικού συστήματος και συνεπώς, σχετίζονται κι εκείνοι άμεσα με την διαταραχή της καθυστερημένης εφηβείας. Γενικότερα, έχουν βρεθεί περίπου τετρακόσιοι γενετικοί τόποι που επηρεάζουν την χρονική στιγμή έναρξης της εφηβείας (Harrington, J. and Palmert, M.R., 2022c).

Αρχικά, περισσότερα από πενήντα γονίδια προκαλούν συγγενή υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό (CHH) και όσα από αυτά έχουν αναγνωρισθεί, έχουν δώσει πληροφορίες για την κατανόηση της λειτουργίας του άξονα ΥΥΓ (Zafar Gondal A, Damian M., 2023e). Για παράδειγμα, βασικές πτυχές της εμβρυολογίας των νευρώνων της GnRH και της μετανάστευσής τους κατά μήκος του οσφρητικού πλακώδους προς τον υποθάλαμο περιλαμβάνουν προϊόντα του γονιδίου ANOS1, τα οποία είναι και αίτια του συνδρόμου Kallmann, καθώς και των γονιδίων PROK2, PROK2R, FGFR1 και CHD7, που είναι η αιτία του συνδρόμου CHARGE (Harrington, J. and Palmert, M.R., 2022d). Ειδικότερα για το σύνδρομο Kallmann, στην περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει ανοσμία ή απουσία όσφρησης, το σύνδρομο Kallmann χρήζει έκτακτης διαγνωστικής εξέτασης. Το σύνδρομο αυτό προκύπτει από μια γενετική μετάλλαξη των γονιδίων KAL1 ή FGFR1, που είναι ο υποδοχέας 1 του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών. Η ανάπτυξη του οσφρητικού συστήματος έχει στενή σχέση με τη μετανάστευση των νευρώνων GnRH κατά την πρώιμη εμβρυογένεση. Όταν παρουσιάζεται κάποιο πρόβλημα με τη μετανάστευση της GnRH, το οσφρητικό σύστημα επηρεάζεται αρνητικά, οδηγώντας στην απώλεια της όσφρησης. Άλλα συναφή σωματικά ευρήματα μπορεί να περιλαμβάνουν σχιστία χείλους, σχιστία ουρανίσκου, υποδοντία, οφθαλμικές ανωμαλίες ή προβλήματα ακοής (Zafar Gondal A, Damian M., 2023f).

Ακόμη, αναφορικά με τον συγγενή υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό (CHH), ο γενετικός τύπος με το πιο ισχυρό στατιστικό σήμα βρίσκεται κοντά στο γονίδιο για το LIN28B, έναν καταστολέα της βιοσύνθεσης μικρο-RNA. Η ανακάλυψη αυτού του τύπου συνέβαλε στην εστίαση στα μικρο-RNA και στον πιθανό ρόλο τους στη ρύθμιση του χρόνου της εφηβείας και των σχετικών διαφορών ανάμεσα στα φύλα. Επιπλέον, αξιοσημείωτοι είναι και οι τύποι κοντά σε μικρό αριθμό γνωστών γονιδίων που συνδέονται με τον CHH, όπως τα LEPR και TAC3R, αλλά και γονίδια που είναι γνωστό ότι προκαλούν κεντρική πρώιμη εφηβεία, όπως το MKRN3. Οι εντοπισμένοι αυτοί γενετικοί τύποι παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες για τους μηχανισμούς που μπορεί να ρυθμίζουν την ωρίμανση του άξονα ΥΥΓ. Παραδείγματος χάριν, πολλοί από τους τύπους ασκούν επιδράσεις στον δείκτη μάζας σώματος, αναδεικνύοντας τη σημαντική αλληλεπίδραση της μάζας σώματος και του χρόνου της εφηβείας CHARGE (Harrington, J. and Palmert, M.R., 2022e).

Όσον αφορά την καθυστέρηση της εφηβείας και της ανάπτυξης (CDPG) που πλήττει τα αγόρια, οι πιο πασιφανείς γενετικοί τύποι είναι ο IGSF10, ο οποίος επηρεάζει τη νευρική μετανάστευση της GnRH, ο EAP1, ο οποίος ρυθμίζει τον υποκινητή της GnRH και επηρεάζει τη μεταγραφή του γονιδίου της GnRH και ο FTO, ο οποίος κατευθύνει την προσοχή στον αλληλεπίδραση της σωματικής μάζας και του χρόνου της εφηβείας.

Έχουν επίσης εντοπιστεί γονίδια που ρυθμίζουν τη λειτουργία των γοναδοτροπινών και την έκκριση της GnRH, όπως τα TAC3, TAC3R, KISS1 και KISS1R και τη δράση της GnRH (GnRHR) και γονίδια για μεταγραφικούς παράγοντες που διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην ανάπτυξη της υπόφυσης, όπως τα HESX1 και PROP1 (Harrington, J. and Palmert, M.R., 2022f).

Ο υποσιτισμός, που έχει βρεθεί ότι είναι επιβεβαιωμένα ένας λόγος για την πυροδότηση καθυστερημένης εφηβείας, αποδεικνύεται ότι έχει και γενετική σχέση με την δυσλειτουργία αυτή, η οποία βασίζεται σε αλλαγές στη δομή της χρωματίνης. Αναλυτικά, η αποακετυλάση σιρτουΐνης 1 (SIRT1) έχει ταυτοποιηθεί ως μόριο που εμπλέκεται στην καθυστέρηση της γυναικείας εφηβείας, μέσω της καταστολής της έκφρασης του γονιδίου παραγωγής κισπεπτινών KISS1. Στην εφηβεία, μειώνεται η καταστολή της έκφρασης του KISS1 με τη μεσολάβηση της SIRT1, ένας μηχανισμός που μπορεί να επιταχυνθεί από την πρώιμη υπερδιατροφή και να καθυστερήσει από την υποδιατροφή. Τα ευρήματα αυτά εδραιώνουν την αποακετυλάση σιρτουΐνης 1 ως σημαντικό ενεργειακό αισθητήρα, που μεσολαβεί στην επίδραση της διατροφικής κατάστασης στην ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΓ και κατά επέκταση, στην εφηβεία.

Μεταξύ άλλων γονιδίων που εμπλέκονται στη λειτουργία του άξονα ΥΥΓ, το γονίδιο LEP που κωδικοποιεί τη λεπτίνη, το LEPR που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της λεπτίνης και το γονίδιο GHSR που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της γκρελίνης θα μπορούσαν επίσης να επηρεάσουν το χρονοδιάγραμμα της εφηβείας. Συμπληρωματικά, μεταλλάξεις στον παράγοντα 10 της υπερικογένεια των ανοσοσφαιρινών (IGSF10) σχετίζονται με ανωμαλίες στον άξονα ΥΥΓ, εφόσον ο IGSF10 είναι σημαντικός για την κατάλληλη μετανάστευση των νευρώνων GNRH από τη μύτη στον πρόσθιο εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Άλλα σημαντικά γονίδια που εμπλέκονται στον ενεργειακό μεταβολισμό είναι τα NEGR1, TMEM18 και SEC16B, ενώ επιπρόσθετα γονίδια που αν μεταλλαχθούν θα έχουν επίπτωση στον άξονα ΥΥΓ είναι τα FGFR1, GNRHR και HS6ST1 (Faienza, M.F. et al., 2022d).

### **5.3.5. Ψυχοσωματικές συνέπειες καθυστερημένης εφηβείας**

Συνοπτικά, η καθυστερημένη εφηβεία είναι ένα φαινόμενο με μεγάλη βαρύτητα ανησυχίας, καθώς συνοδεύεται από μία μεγάλη ποικιλία σωματικών, ψυχολογικών και κοινωνικών προβλημάτων, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να υποδεικνύει υποκείμενα προβλήματα υγείας που απαιτούν ιατρική φροντίδα. Οι πιο ευδιάκριτες εκδηλώσεις σε εφήβους με καθυστερημένη εφηβεία είναι το κοντό ανάστημα και η καθυστερημένη αναπαραγωγική ωρίμανση, ενώ η αξιολόγηση της ηλικίας των οστών είναι πάντα το πρώτο βήμα που μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση (Albanese, A. and Stanhope, R., 1995b). Τα στεροειδή του φύλου είναι απαραίτητα για τη σκελετική ωρίμανση κι έτσι η οστική ηλικία τείνει να καθυστερεί καθολικά στην καθυστερημένη εφηβεία (Mushtaq, T. and Wales, J.K., 2007c).

Η καθυστερημένη αναπαραγωγική ωρίμανση και σεξουαλική αφύπνιση έχουν αδιαμφισβήτητα ψυχολογικά επακόλουθα. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να βιώνουν ανεξέλεγκτο άγχος και σε ακραίες περιπτώσεις αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αντικοινωνική ή ακόμη και εγκληματική συμπεριφορά. Το χαμηλό ανάστημα συχνά προκαλεί μεγαλύτερη ανησυχία από την έλλειψη αναπαραγωγικής ανάπτυξης, αλλά είναι γεγονός ότι τους περισσότερους ασθενείς χαρακτηρίζει ένας κρυφός φόβος για την αποτυχία επίτευξης φυσιολογικής μελλοντικής σεξουαλικής λειτουργικότητας και γονιμότητας. Τις περισσότερες φορές, η παραπομπή σε ειδικό είναι συνέπεια της γονικής ανησυχίας, ενώ ο ασθενής δεν φαίνεται να αντιλαμβάνεται την καθυστέρησή του ως μείζον πρόβλημα. Οι ταλαιπωρημένοι ασθενείς, ιδίως τα αγόρια, μπορεί να χρειαστούν ειδική ψυχολογική βοήθεια, καθώς και τεχνητή επαγωγή της εφηβείας (Albanese, A. and Stanhope, R., 1995c).

Η καθυστερημένη εξέλιξη της εφηβείας αποτελεί, επίσης, ένδειξη μιας πιθανής υποκείμενης ανωμαλίας (Mushtaq, T. and Wales, J.K., 2007d). Οι πιο συνηθισμένες από αυτές είναι κάποια δευτερογενής έως χρόνια ασθένεια, το άσθμα, η νευρική ανορεξία, ο υποσιτισμός, ενδοκρινικές ασθένειες όπως ο υποθυρεοειδισμός, ο υπερθυρεοειδισμός, ο υπερανδρογονισμός, η υπερπρολακτιναιμία και ο μελιταίος διαβήτης τύπου I. Αξίζει να αναφερθούν επίσης και οι γαστρεντερικές ασθένειες, όπως η κοιλιοκάκη, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και η κυστική ίνωση, οι ηπατικές νόσοι και η νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως το άγχος και η υπερβολική, έντονη σωματική δραστηριότητα (Karlowitz, P.B., 2010a).

Οι ψυχοκοινωνικές συνέπειες της ανώμαλης αυτής παιδικής ανάπτυξης είναι ιδιαίτερα σύνθετες και δυσεπίλυτες. Αρχικά, στα αγόρια ηλικίας δεκατεσσάρων έως δεκαέξι ετών που ωριμάζουν αργά, συχνά παρατηρείται η σύγκριση, συνοδευόμενη από έντονη ανησυχία, με τους συνομηλίκους τους για το πόσο κοντά και υπανάπτυκτα είναι σε σχέση με αυτούς, ενώ τα πειράγματα και η χαμηλή αυτοεκτίμηση αναφέρονται επίσης συχνά. Η μείωση των ακαδημαϊκών επιδόσεων και η αποφυγή του σχολείου είναι περιστασιακά προβλήματα που συνδέονται με την καθυστερημένη ανάπτυξη.

Στον αντίποδα, τα κορίτσια που εμφανίζουν καθυστερημένη εισαγωγή στην εφηβεία έχουν λιγότερες ψυχολογικές ανησυχίες από ό,τι τα αγόρια, αν και ορισμένα αναφέρουν ότι αισθάνονται διαφορετικά λόγω της περιορισμένης σωματικής τους ανάπτυξης. Στα κορίτσια που αντιμετωπίζουν αυτό το πρόβλημα, σημειώνεται επίσης και η ανησυχία για την έναρξη της εμμηναρχής όταν φτάνουν στην ηλικία των δεκατριών ετών και παρατηρούν τις συνομηλικές τους. Μεγάλο ποσοστό γυναικών που αντιμετώπισε αργή ανάπτυξη κατά την εφηβική ηλικία αισθάνεται ότι αυτό επηρέασε την επιτυχία τους είτε στο σχολείο, είτε στην εργασία, είτε σε κοινωνικό επίπεδο (Karlowitz, P.B., (2010b).



#### **5.4. Θεραπευτικές μέθοδοι των αναπτυξιακών διαταραχών**

Είναι, λοιπόν, προφανές ότι αυτές οι διαταραχές μπορούν να επηρεάσουν διάφορες πτυχές της σωματικής και συναισθηματικής υγείας, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης, της ισορροπίας των ορμονών και της ψυχολογικής ευεξίας. Η αναζήτηση μιας θεραπείας για αυτές τις διαταραχές είναι ουσιαστική, γιατί μπορεί να βοηθήσει τα άτομα να ανταπεξέλθουν σε αυτήν την κρίσιμη περίοδο με λιγότερες επιπλοκές, εξασφαλίζοντας βέλτιστη ανάπτυξη, ρύθμιση ορμονών και καλή ψυχική υγεία. Επιπλέον, η έγκαιρη αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών μπορεί να αποτρέψει πιθανές μακροπρόθεσμες συνέπειες και να βελτιώσει τη συνολική ποιότητα ζωής στην ενήλικη ζωή.

Η θεραπεία για την κεντρική πρώιμη εφηβεία στοχεύει στην εξάλειψη του συγγενούς υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού (CPP). Συγκεκριμένα, η θεραπεία εκλογής είναι η GnRHα, ένα συνθετικό δεκαπεπτίδιο που συνδέεται στον υποδοχέα GnRH της υπόφυσης με μεγαλύτερη σταθερότητα και διάρκεια και είναι ανθεκτικό στην αποικοδόμηση από πρωτεάση, παρατείνοντας τον χρόνο ημιζωής του. Το δεκαπεπτίδιο αυτό δρα στην πρόσθια υπόφυση, ανταγωνιζόμενο για τον υποδοχέα της GnRH με την ενδογενή GnRH, προάγει την ενδοκυττάρωση και μειώνει, έτσι, την ποσότητα των υποδοχέων της GnRH. Αρχικά, το GnRHα διεγείρει τη σύνθεση και την έκκριση της LH και της FSH, αλλά όταν χορηγείται χρόνια, καταστέλλει την παραγωγή αυτών των ορμονών, οι οποίες με τη σειρά τους καταστέλλουν την παραγωγή στεροειδών ορμονών του φύλου από τις γονάδες. Από τις διαθέσιμες GnRHα που υπάρχουν, η οξική λευπρορελίνη (LA) και η τριπτορελίνη είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες, με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (Vinícius, N. et al., 2016).

Για τη θεραπεία της περιφερικής πρώιμης εφηβείας είναι αναγκαίο να γίνεται διερεύνηση της αιτίας που την προκαλεί. Στα αγόρια, η θεραπεία περιλαμβάνει αποκλεισμό του υποδοχέα ανδρογόνων και αναστολή της αρωματάσης, για τον περιορισμό των κλινικών συμπτωμάτων της περίσσειας ανδρογόνων και της υπερβολικής σκελετικής ωρίμανσης. Η εξέλιξη σε κεντρική πρώιμη εφηβεία, ωστόσο, είναι συχνή και συχνά απαιτείται συμπληρωματική αγωγή με GnRHα. Παρομοίως, στα κορίτσια οι προσπάθειες θεραπείας είναι επικεντρωμένες στην αναστολή της αρωματάσης ή στον μερικό αποκλεισμό των υποδοχέων οιστρογόνων (Fuqua, J.S., 2013).

#### **5.5. Προληπτικές μέθοδοι των αναπτυξιακών διαταραχών**

Η πρόληψη των διαταραχών που συμβαίνουν κοντά στο στάδιο της προεφηβείας είναι ζωτικής σημασίας, επειδή μπορεί να μετριάσει τον αντίκτυπο των ορμονικών ανισορροπιών, των

ανωμαλιών στην ανάπτυξη και των ψυχολογικών προκλήσεων. Αντιμετωπίζοντας τους παράγοντες κινδύνου και προωθώντας υγιεινούς τρόπους ζωής, γίνεται δυνατή η βελτίωση της συνολικής ευζωίας και η διευκόλυνση της ομαλής μετάβασης στην ενήλικη ζωή των ατόμων (Cesario, S.K. and Hughes, L.A., 2007a).

Η διάγνωση της πρώιμης εφηβείας μπορεί να είναι μια οδυνηρή διαπίστωση για τις οικογένειες και μια πρόκληση για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Η αδιάκοπη καταγραφή του ύψους και του βάρους μπορεί να είναι προειδοποιητική για τέτοια μοτίβα ανάπτυξης. Η πρώιμη έναρξη της εφηβείας θέτει, επίσης, το κορίτσι σε υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού αργότερα στη ζωή. Συνεπώς, η κληρονομική και γενετική συνηθισμένα είναι αναγκαίο να διερευνηθεί με τη λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού της έναρξης της εφηβείας των γονέων, καθώς και του ύψους, του βάρους και της των άλλων μελών της οικογένειας.

Επιπλέον, παιδιά που επιδεικνύουν ανώμαλη ανάπτυξη θα ήταν ωφέλιμο να παραπέμπονται σε μικρότερη ηλικία σε ειδικό, κάθε φορά που αρχίζουν να εμφανίζονται τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου σε μη φυσιολογική ηλικία. Εποικοδομητική θα ήταν, επίσης, η προετοιμασία γραπτού εκπαιδευτικού υλικού, σε κατάλληλο επίπεδο κατανόησης και ανάγνωσης, για την όξυνση της γνωστικής αντίληψης της ηλικιακής ομάδας εννέα έως δώδεκα ετών.

Έλεγχος, αξιολόγηση και παρέμβαση είναι απαραίτητο να εφαρμόζονται όταν πληθαίνουν οι παράγοντες κινδύνου, όπως τα εμπόδια στην υγειονομική περίθαλψη, με χαρακτηριστικά τη φτώχεια, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο του νοικοκυριού, η κατάχρηση ουσιών, η κατάθλιψη και η σεξουαλική, σωματική ή ενδοοικογενειακή βία και απειλούν την ομαλή ανάπτυξη των παιδιών, καθώς και την ολική υγεία τους. Αποτελεσματική για την υποστήριξη των παιδιών που αντιμετωπίζουν μία διαταραγμένη ανάπτυξη θα ήταν και η προσφορά και η διερεύνηση κατάλληλων προγραμμάτων τοπικής και κυβερνητικής βοήθειας και η εξέταση του ενδεχομένου απεύθυνσης σε κοινωνικό λειτουργό για να βοηθήσει με τη δημόσια βοήθεια, τα ιατρικά έξοδα και τις ανάγκες παροχής συμβουλών, αλλά και σε κλινικό γιατρό, που είναι σε θέση να επηρεάσει τις σεξουαλικές αποφάσεις των παιδιών που παρουσιάζουν πρώιμη εφηβεία μέσω της εκπαίδευσης, της ανοιχτής συζήτησης των συναισθημάτων με μη απειλητικό τρόπο και της ενθάρρυνσης του γονέα, διατηρώντας πάντοτε το δικαίωμα του παιδιού σε εμπιστευτική φροντίδα.

Οι γονείς θα ήταν ακόμη χρήσιμο να λαμβάνουν οδηγίες κατάλληλες για την ηλικία για την επίβλεψη του παιδιού τους, αλλά και για το πώς ορίζεται η φυσιολογική ανάπτυξη και σε ποια ηλικιακά πλαίσια αντιστοιχεί το κάθε στάδιο. Η υγειονομική περίθαλψη οφείλει να λαμβάνει στάση φροντίδας και υποστήριξης απέναντι σε όλα τα παιδιά που βιώνουν αυτές τις

περίπλοκες καταστάσεις και να αποδεικνύεται καθοριστική για τη βοήθεια του παιδιού να δημιουργήσει ή να διατηρήσει μια θετική αυτοαντίληψη και εικόνα σώματος.

Η ενθάρρυνση του παιδιού και της οικογένειάς του υιοθέτησης μιας ισορροπημένης διατροφής, που βασίζεται στις συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις κατά την προεφηβική ηλικία είναι απαραίτητη για τη βέλτιστη ανάπτυξη. Δυστυχώς, διαταραχές που σχετίζονται με την εικόνα του σώματος ή διατροφικές διαταραχές μπορεί να εμποδίζουν τα παιδιά να καταναλώνουν μια επαρκή διατροφή.

Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι πολλοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των περιβαλλοντικών τοξινών και του ψυχοκοινωνικού στρες, μπορεί να συμβάλλουν στο φαινόμενο της πρώιμης ανάπτυξης. Για το λόγο αυτό, η αποφυγή της χρήσης φυτοφαρμάκων, ζιζανιοκτόνων ή εντομοκτόνων με τα οποία μικρά παιδιά έρχονται σε επαφή, ο σχολαστικός καθαρισμός των φρούτων και των λαχανικών, η αδιάκοπη ενημέρωση για προϊόντα προσωπικής φροντίδας με την ανάγνωση των ετικετών και την αναζήτηση στο διαδίκτυο για τις επιδράσεις των φθαλικών ενώσεων και άλλων τοξικών ή ορμονικών χημικών ουσιών και η αποφυγή των πλαστικών προϊόντων εξ ολοκλήρου, κρίνονται αναγκαία για τον περιορισμό της επέκτασης των δυσλειτουργιών της παιδικής ανάπτυξης (Cesario, S.K. and Hughes, L.A., 2007b).

Όσον αφορά την επιδίωξη του αποδοτικού ελέγχου και του περιορισμού της καθυστερημένης ανάπτυξης, τα θεμέλια αυτού του στόχου είναι η κατανόηση των μηχανισμών πίσω από την έναρξη της εφηβείας και ο εντοπισμός των διαφορετικών οδών σηματοδότησης που εμπλέκονται στον έλεγχο αυτού του σταδίου. Συγκεκριμένα, χρειάζεται να γίνουν αντιληπτές οι ουσίες που διαταράσσουν την ομαλή ανάπτυξη, όπως είναι η διοξίνη και άλλες ενώσεις που μοιάζουν με εκείνη, ο μόλυβδος και τα πολυβρωμιωμένα διφαινύλια, που προσδιορίζονται ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες της καθυστερημένης εφηβείας στα παιδιά. Ελπιδοφόρα αποτελέσματα θα προέκυπταν από την εφαρμογή βέλτιστων πρακτικών από τη φαρμακολογία, με σκοπό την καλύτερη δυνατή διαχείριση της εφηβείας και την προώθηση των κατάλληλων σκευασμάτων για τη διατήρηση της γονιμότητας (Dye, A.M., Nelson, G.B. and Diaz-Thomas, A., 2018).

Όπως για την πρόληψη της πρώιμης εφηβείας, έτσι και για την καθυστερημένη εφηβεία χρειάζεται να προάγεται ο εποικοδομητικός διάλογος και οι συζητήσεις, για να εξαπλωθούν οι πληροφορίες για το συγκεκριμένο ευαίσθητο ζήτημα στα κατάλληλα πρόσωπα, δηλαδή στα παιδιά που επηρεάζονται άμεσα, στα οικογενειακά περιβάλλοντα και σε επαγγελματίες υγείας και κοινωνικής προστασίας. Τέλος, η βαθιά κατανόηση των μακροπρόθεσμων κινδύνων για την υγεία, τόσο του οργανισμού του παιδιού όσο και της ψυχοκοινωνικής του σύνθεσης, είναι επίσης σημαντική για την πρόληψη αυτού του ζητήματος.

## Κεφάλαιο 6. Επίλογος

Η ενδελεχής διερεύνηση της φυσιολογίας και της ενδοκρινολογίας της προεφηβικής ηλικίας αποδεικνύει ότι το «ταξίδι» σε αυτή την ηλικία είναι μία σύνθετη αλληλεπίδραση πολυάριθμων παραγόντων, καθένας από τους οποίους συμβάλλει στο σχηματισμό ενός μοναδικού ατόμου. Στην επιδίωξη κατανόησης αυτού του κρίσιμου σταδίου της ανθρώπινης ανάπτυξης, έχει εξερευνηθεί το περίπλοκο πλέγμα των ορμονικών και των φυσιολογικών αλλαγών, των σωματικών μετασχηματισμών και των ψυχολογικών αποχρώσεων.

Η εμβάθυνση στην προεφηβική μεταμόρφωση, με την διευκρίνιση της περίπλοκων σχέσεων που υπάρχουν μεταξύ των ορμονών, των νευροδιαβιβαστών και των αυξητικών παραγόντων, υπογραμμίζει την πολυπλοκότητα αυτού του ηλικιακού πλαισίου και δίνει ξεκάθαρες απαντήσεις για τα μύρια που πρωταγωνιστούν σε αυτό. Οι διασυνδέσεις μεταξύ αυτών των παραγόντων και η λεπτομερής παρουσίασή τους, κατορθώνουν να παρέχουν μία διαυγή και σαφή εικόνα της ολιστικής φύσης της προεφηβικής ανάπτυξης.

Η μετάβαση από την παιδική ηλικία στην προεφηβική και μετά στην εφηβεία, σηματοδοτεί μια κομβική συγκυρία στην ανθρώπινη ανάπτυξη και ωρίμανση. Η σχολαστική ανάπτυξη αυτής της πορείας ρίχνει φως στις ξεχωριστές αλλά αλληλένδετες καταστάσεις της παιδικής αθωότητας, της προεφηβικής αφύπνισης και του σχηματισμού της εφηβικής ταυτότητας. Με την εξονυχιστική εξέταση των ομοιοτήτων και των διαφορών ανάμεσα στην προεφηβεία και την εφηβεία, είναι δυνατή η συγκέντρωση πολύτιμων γνώσεων για τη συνέχεια της ανθρώπινης ανάπτυξης.

Η επισήμανση των βιοδεικτών και των ποικίλων μεταβολιτών ως διαγνωστικά εργαλεία για την διάκριση της έναρξης της προεφηβείας και η σχολαστική εξέτάσή τους φέρνει αναπόφευκτα στην επιφάνεια πολλά υποσχόμενες οδούς για έγκαιρη ανίχνευση και παρέμβαση, θέτοντας τις βάσεις για προληπτικές πρακτικές υγειονομικής περίθαλψης στην παιδιατρική ενδοκρινολογία.

Η αναφορά και η εμπεριστατωμένη ανάλυση των διαταραχών που είναι πιθανό να προκύψουν κοντά στην προεφηβεία, η οποία περιέχει τις ορμονικές ανισορροπίες, τις φυσιολογικές εκτροπές και τις ψυχοκοινωνικές προεκτάσεις, είναι ικανή να αποκαλύψει την περίπλοκη αιτιολογία αυτών των καταστάσεων. Επιπλέον, με την οριοθέτηση θεραπευτικών παρεμβάσεων και προληπτικών στρατηγικών, επιδιώκεται η ενδυνάμωση, μέσω της ενημέρωσης, των επαγγελματιών υγείας και κοινωνικής προστασίας και των οικογενειών στη μάχη τους ενάντια σε αυτές τις αντιξοότητες.

Η διαμόρφωση της τροχιάς της ανθρώπινης ανάπτυξης έχει λάβει τις επιδράσεις από κάθε ορμονική έκρηξη, κάθε φυσιολογικό καταρράκτη και κάθε ψυχική μετατόπιση που πραγματοποιήθηκε πριν καν συμβεί η γέννηση, γεγονός που τονίζει τον απόλυτα σύνθετο τρόπο που έχει σχεδιαστεί η φύση. Γίνεται, λοιπόν, επιτακτική ανάγκη η διεξοδική ανάλυση και η προώθηση της κάθε λεπτομέρειας που αφορά τα αναπτυξιακά στάδια που έχουν καθοριστεί και κυρίως εκείνων στα οποία υπάρχει το περισσότερο «σκοτάδι» και η μεγαλύτερη άγνοια, όπως η προεφηβεία. Η διεπιστημονική συνεργασία και οι ολιστικές προσεγγίσεις στον τομέα της παιδιατρικής ενδοκρινολογίας είναι σημαντικό να υποστηρίζονται, καθώς μόνο μέσω ενοποιημένων προσπαθειών καθίσταται δυνατή η διαλεύκανση της πολυπλοκότητας της προεφηβικής ανάπτυξης. Καθώς τα όρια της έρευνας συνεχίζουν να επεκτείνονται, αναμένονται νέες επαναστάσεις στην κατανόηση της προεφηβείας.

## Αναφορές

- Albanese, A. and Stanhope, R. (1995). Investigation of delayed puberty. *Clinical Endocrinology*, 43(1), pp. 105–110.
- Aleman, M. (2022). The roles of androgens in humans: Biology, metabolic regulation and health. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), p. 11952.
- Alotaibi, M.F. (2019). Physiology of puberty in boys and girls and pathological disorders affecting its onset. *Journal of Adolescence*, 71(1), pp. 63–71.
- Bacter, C., Bălțătescu, S., Marc, C., Săveanu, S., & Buhaș, R. (2021) Correlates of preadolescent emotional health in 18 countries. A study using children’s words data. *Child Indicators Research*, 14(4), pp. 1703–1722.
- Badawy, M.T., Sobeh, M., Xiao, J., & Farag, M. A. (2021). Androstenedione (a natural steroid and a drug supplement): A Comprehensive Review of its consumption, metabolism, health effects, and toxicity with sex differences. *Molecules*, 26(20), p. 6210.
- Biro, F.M., Pinney, S. M., Huang, B., Baker, E. R., Walt Chandler, D., & Dorn, L. D. (2014). Hormone changes in Peripubertal girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 99(10), pp. 3829–3835
- Bloch, C.A., Clemons, P. and Sperling, M.A. (1987). Puberty decreases insulin sensitivity. *The Journal of Pediatrics*, 110(3), pp. 481–487.
- Bonnie, R.J. and Backes, E.P. (2019). Fulfilling the Promise of Adolescence: Realizing Opportunity for All Youth. *Journal of Adolescent Health*, 65(4), pp. 440–442.
- Boswell, H.B. (2014). Normal pubertal physiology in females. *Female Puberty*, pp. 7–30.
- Bousfield, G.R. and Harvey, D.J. (2019). Follicle-stimulating hormone glycochemistry. *Endocrinology*, 160(6), pp. 1515–1535.
- Breehl, L. and Caban, O. (2023). Physiology, puberty. *StatPearls [Internet]*, 27 March. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534827/>

- Butler, G. and Purushothaman, P. (2021). Delayed puberty. *Minerva Pediatrica*, 72(6), pp. 484-490.
- Buyken, A.E., Karaolis-Danckert, N. and Remer, T. (2009). Association of Prepubertal Body Composition in healthy girls and boys with the timing of early and late pubertal markers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(1), pp. 221–230.
- Cameron, N. (2012). Assessment of maturation. *Human Growth and Development*, pp. 515–535.
- Carskadon, M.A. (2002) *Adolescent sleep patterns: Biological, social, and psychological influences*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Cesario, S.K. and Hughes, L.A. (2007). Precocious puberty: A comprehensive review of literature. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 36(3), pp. 263–274.
- Culbert, K.M., Burt, S. A., McGue, M., Iacono, W. G., & Klump, K. L. (2009). Puberty and the genetic diathesis of disordered eating attitudes and behaviors. *Journal of Abnormal Psychology*, 118(4), pp. 788–796.
- de Graaf, H. and Rademakers, J. (2006). Sexual development of Prepubertal Children. *Journal of Psychology & Human Sexuality*, 18(1), pp. 1–21.
- Dye, A.M., Nelson, G.B. and Diaz-Thomas, A. (2018). Delayed puberty. *Pediatric Annals*, 47(1), pp. 16–22
- Eccles, JS. (1999). The development of children ages 6 to 14. *The Future of Children*. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10646256/>
- Faienza, M.F., Urbano, F., Moscogiuri, L. A., Chiarito, M., De Santis, S., & Giordano, P. (2022). Genetic, epigenetic and environmental influencing factors on the regulation of precocious and delayed puberty. *Frontiers in Endocrinology*, 13.
- Fuqua, J.S. (2013). Treatment and outcomes of precocious puberty: An update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(6), pp. 2198–2207.
- Galenson, E. (1964). Prepuberty and Child Analysis. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 12(3), pp. 600–609.
- Goji, K. and Tanikaze, S. (1993). Spontaneous gonadotropin and testosterone concentration profiles in Prepubertal and pubertal boys: Temporal relationship between luteinizing hormone and testosterone. *Pediatric Research*, 34(2), pp. 229–236.
- Guercio, G., Rivarola, M. A., Chaler, E., Maceiras, M., & Belgorosky, A. (2003). Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-i axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(3), pp. 1389–1393.
- Guyer, A.E., Silk, J.S. and Nelson, E.E. (2016). The neurobiology of the emotional adolescent: From the inside out. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 70, pp. 74–85.
- Harrington, J. and Palmert, M.R. (2022). An approach to the patient with delayed puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(6), pp. 1739–1750.
- Hazen, E., Schlozman, S. and Beresin, E. (2008). Adolescent psychological development: A Review. *Pediatrics in Review*, 29(5), pp. 161–168.
- Howard, S.R. (2021). Interpretation of reproductive hormones before, during and after the pubertal transition—Identifying health and disordered puberty. *Clinical Endocrinology*, 95(5), pp. 702–715.

- Iwai, T., Taii, S., Ozasa, H., & Mori, T. (1992). The effect of dhas on steroidogenesis of the human corpus luteum. *Endocrinologia Japonica*, 39(6), pp. 539–548.
- Izard, C. E. and Trentacosta, Christopher J. (2020). Emotional development. *Encyclopedia Britannica*. Available at: <https://www.britannica.com/science/emotional-development>
- Jacobson, B. P. (2024). Louise Bates Ames. *Encyclopedia Britannica.*, Available at: <https://www.britannica.com/biography/Louise-Bates-Ames>
- Kaplowitz, P.B. (2010). Delayed puberty. *Pediatrics in Review*, 31(5), pp. 189–195.
- Kapoor, P., Balachandran, R., Chowdhry, A., Perinetti, G., & Kharbanda, O. P. (2023). Biomarkers in body fluids as indicators of skeletal maturity: A systematic review and meta-analysis. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 14(4).
- Khan, L. (2019). Puberty: Onset and progression. *Pediatric Annals*, 48(4), pp. 141–145
- Kim, S.J., Kim, J. H., Hong, Y. H., Chung, I. H., Lee, E. B., Kang, E. *et al.* (2023). 2022 Clinical practice guidelines for central precocious puberty of Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 28(3), pp. 168–177.
- Kohen-Raz, R. (1974). Physiological maturation and mental growth at pre-adolescence and puberty \*. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 15(3), pp. 199–213.
- Kota, A.S. (2023). *Precocious puberty*. *StatPearls [Internet]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544313/>
- Laron, Z. (2001). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone. *Molecular Pathology*, 54(5), pp. 311–316.
- Lundgren, S.S., Nilsson, J. K., Ringsberg, K. A., & Karlsson, M. K. (2011). Normative data for tests of neuromuscular performance and dxa-derived lean body mass and fat mass in pre-pubertal children. *Acta Paediatrica*, 100(10), pp. 1359–1367.
- Mauras, N., Rini, A., Welch, S., Sager, B., & Murphy, S. P. (2003). Synergistic effects of testosterone and growth hormone on protein metabolism and body composition in prepubertal boys. *Metabolism*, 52(8), pp. 964–969.
- McLaughlin, K.A., Garrad, M.C. and Somerville, L.H. (2015). What develops during emotional development? A component process approach to identifying sources of psychopathology risk in adolescence. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(4), pp. 403–410.
- Mushtaq, T. and Wales, J.K. (2007). Diagnosis, investigation and treatment of delayed puberty in children. *Paediatrics and Child Health*, 17(9), pp. 349–355.
- Nedresky, D. (2022). *Physiology, luteinizing hormone*. *StatPearls [Internet]*.
- Neill, S.J. (2005). Research with children: A critical review of the guidelines. *Journal of Child Health Care*, 9(1), pp. 46–58.
- Parent, A.-S., Teilmann, G., Juul, A., Skakkebaek, N. E., Toppari, J., & Bourguignon, J. P. (2003). The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: Variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine Reviews*, 24(5), pp. 668–693.
- Pfeifer, J.H. and Allen, N.B. (2021). Puberty initiates cascading relationships between neurodevelopmental, social, and internalizing processes across adolescence. *Biological Psychiatry*, 89(2), pp. 99–108.

- Preece, M.A. (1986). Prepubertal and Pubertal Endocrinology. *Postnatal Growth Neurobiology*, pp. 211–224.
- Quevedo, J., Carvalho, A.F. and Zarate, C.A. (2019). *Neurobiology of depression: Road to novel therapeutics*. London, United Kingdom ;San Diego, CA: Academic Press, an imprint of Elsevier.
- Quintana-Cepedal, M., Méndez-Suárez, B., Medina-Sánchez, M., Olmedillas, H., & Del Valle, M. (2023). Isokinetic thigh muscles strength in semi-professional athletics: A one season prospective cohort study. *Apunts Sports Medicine*, 58(220), p. 100427.
- Rockett, J.C., Lynch, C.D. and Buck, G.M. (2004). Biomarkers for assessing reproductive development and Health: Part 1--Pubertal Development. *Environmental Health Perspectives*, 112(1), pp. 105–112.
- Rogol, A.D., Clark, P.A. and Roemmich, J.N. (2000). Growth and pubertal development in children and adolescents: Effects of diet and physical activity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(2).
- Rose, S.R., Shulman, D. I., Larsson, P., Wakley, L. R., Wills, S., & Bakker, B. (2005). Gender does not influence prepubertal growth velocity during standard growth hormone therapy - analysis of United States kigs data. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 18(11).
- Schäfer, L., Sorokowska, A., Weidner, K., & Croy, I. (2020). Children’s body odors: Hints to the development status. *Frontiers in Psychology*, 11.
- Shanshan Wang, D’Cruz, S. C., Couderq, S., Rodríguez-Carrillo, A., Fini, J. B., Hofer, T., et al. (2023). *Identification of urine biomarkers associated with early puberty in children: An untargeted metabolomics analysis*, *Physiology & Behavior*. Available at: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938423002305?fr=RR-7&ref=pdf\\_download&rr=88707b4ad8402d8c](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938423002305?fr=RR-7&ref=pdf_download&rr=88707b4ad8402d8c)
- Siener, S. and Kerns, K.A. (2011). Emotion regulation and depressive symptoms in preadolescence. *Child Psychiatry & Human Development*, 43(3), pp. 414–430.
- Siervogel, R.M., Demerath, E. W., Schubert, C., Remsberg, K. E., Chumlea, W. C., Sun, S., et al. (2003). Puberty and Body Composition. *Hormone Research in Paediatrics*, 60(Suppl. 1), pp. 36–45.
- Strimbu, K. and Tavel, J.A. (2010). What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(6), pp. 463–466.
- Styne, D.M. (1994). Physiology of puberty. *Hormone Research*, 41(2), pp. 3–6.
- Sugimura, K., Hihara, S. and Hatano, K. (2020). Emotional separation, Parental Trust, and psychosocial adjustment in preadolescence and early adolescence. *Journal of Adolescence*, 84(1), pp. 165–170.
- Tang C, Zafar Gondal A, Damian M. (2023). *Delayed Puberty*. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544322/>
- Tinggaard, J., Mieritz, M. G., Sørensen, K., Mouritsen, A., Hagen, C. P., Aksglaede, L., et al. (2012). The physiology and timing of male puberty. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 19(3), pp. 197–203.
- Tremblay, L. and Frigon, J. Y. (2005). Precocious Puberty in Adolescent Girls: A Biomarker of Later Psychosocial Adjustment Problems. *Child Psychiatry and Human Development*, 36(1), 73–94.



Velloso, C. P. (2008). Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *British Journal of Pharmacology*, 154(3), pp. 557–568.

Vinícius, N.B., Spinola-Castro, A.M., Kochi, C., Kopacek, C., Alves da Silva, P.C., Guerra-Júnior, G. (2016). Erratum. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 60(4), pp. 407–407.

World Health Organization (2010). Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access: Recommendations for a Public Health Approach: 2010 Revision. ANNEX H, SEXUAL MATURITY RATING (TANNER STAGING) IN ADOLESCENTS. Geneva

Zimmer-Gembeck, M. J., & Collins, W. A. (2006). Autonomy Development During Adolescence. *Blackwell Handbook of Adolescence*, pp. 174–204.

Ηλίας, Ι. and Αλεξίου Μ. Ρύθμιση της λειτουργίας των όρχεων. Available at: <https://e-endocrinology.gr/wp-content/uploads/2014/05/13-25.pdf>