

Jani Liimatta, Pauliina Utriainen, Raimo Voutilainen ja Jarmo Jääskeläinen

Ennenaikainen adrenarke: yleinen, moni-ilmeinen ja hyväennusteinen kehitysvariantti

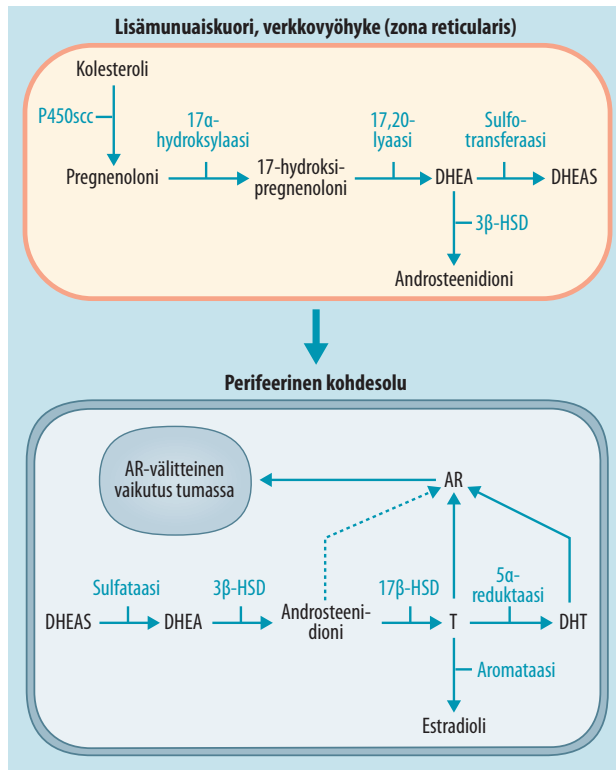
Adrenarke eli lisämunuaiskuoren kypsymisen aiheuttama ”androgeeninen murrosikä” kuuluu lapsuuden normaaliin fysiologiseen kehitykseen, mutta sen perimmäistä merkitystä ei tunneta. Ennenaikainen adrenarke on liitetty lapsuusiän ylipainoon ja heikentyneeseen insuliiniherkkyyteen, ja sillä on epäilty olevan haitallisia pitkäaikaisvaikutuksia, kuten suurentunut metabolisen oireyhtymän ja munasarjojen monirakkulataudin (PCOS) riski. Omassa kontrolloidussa seurantatutkimuksessamme nuorten naisten ennenaikaiseen adrenarkeen liittyi lievästi suurentunut insuliiniresistenssi, mutta yhteyttä metaboliseen oireyhtymään, epädullisiin rasva-arvoihin, kohonneeseen verenpaineeseen tai lievään tulehdukseen ei todettu. Näiden naisten insuliiniresistenssi yhdistyi vahvasti aikuisiän ylipainoon ja keskivartalo-ihavuuteen. Ennenaikainen adrenarke ei vaadi lääkettä, mutta jos lapsi on ylipainoinen, tulee painonhallintaan aktiivisesti ohjata, jotta myöhempiä epädullisia glukoosiaineenvaihdunnan muutoksia voitaisiin estää.

Adrenarkella tarkoitetaan lisämunuaiskuoren sisimmän kerroksen, verkkovyöhykkeen (zona reticularis), kypsymistä ja siitä aiheutuvaa androgeenierityksen lisääntymistä lapsuusiässä (1). Adrenarkessa steroidisynteesiin vaikuttavien entsyymien ilmentymisen muutokset ohjaavat verkkovyöhykkeen erittämään pääasiassa dehydroepiandrosteronisulfaattia (DHEAS) sekä vähäisemmässä määrin myös dehydroepiandrosteronia (DHEA) ja androsteenidionia.

Näiden androgeenien kyky aktivoita androgeenireseptoria on vähäinen, ja niiden vaikutukset välittyvätkin kohdekudoksissa testosteronin ja dihydrotestosteronin kautta. Lisäksi lisämunuaisperäiset androgeenit muuntuvat osittain aromatisaation kautta estrogeeneiksi, jotka puolestaan voivat vaikuttaa erityisesti pituuskasvuun ja rintarauhasen kehitykseen. Lisämunuaiskuoren androgeenien synteesi sekä niiden perifeerinen muokkaus ja vaikutus kohdesolussa esitetään **KUVASSA 1**. Adrenarken käynnistäviä tai sitä jouduttavia mekanismeja ei tunneta vielä tarkasti, mutta yksittäisiä vaikuttavia tekijöitä ovat todennäköisesti ainakin insuliini ja insuliininkaltaiset kasvutekijät (2).

Biokemiallisista merkkiaineista DHEAS kuvastaa adrenarkea parhaiten, sillä se on lisämunuaiskuorispesifinen androgeeni ja seerumin DHEAS-pitoisuus ($\mu\text{mol/l}$) on selvästi DHEA- tai androsteenidionipitoisuutta suurempi (nmol/l). Alle kouluikäisten lasten verkkovyöhykkeen androgeenieritys lisääntyy vähitellen, ja voimakkaampi lisääntyminen havaitaan keskimäärin kuuden ikävuoden jälkeen, pojilla ja ylipainoisilla lapsilla hieman tyttöjä ja normaalipainoisia lapsia aikaisemmin (3).

Kliiniset adrenarken merkit ilmaantuvat keskimäärin pari vuotta ennen varsinaisen murrosiän eli sentraalisen puberteetin käynnistymistä. Ne ilmestyvät yleensä tyyppillisessä järjestyksessä: ensin aikuistyyppinen hienhaju, sitten ihon ja hiusten rasvoittuminen, myöhemmin komedot sekä aknemuutokset ja viimeisimpinä kainalo- ja häpykarvoitus (4,5). Vaikka arvoa $1 \mu\text{mol/l}$ suurempaa seerumin DHEAS-pitoisuutta on usein pidetty adrenarken biokemiallisena raja-arvona, on huomioitava, että osalle lapsista saattaa kehittyä androgeenivaikutuksen merkkejä pienempienkin pitoisuuksien yhteydessä (5,6). Häpy- tai kainalokarvoituksen ilmaantuminen yhdistyy suurempiin androgee-



KUVA 1. Lisämunuaiskuoren androgeenisynteesi ja androgeenien perifeerinen konversio sekä vaikutus kohdesolussa (4). Adrenarkessa lisämunuaiskuoren verkkovyöhyke tuottaa pääasiassa dehydroepiandrosteronisulfaattia (DHEAS) sekä vähäisemmässä määrin myös dehydroepiandrosteronia (DHEA) ja androsteenidionia. Perifeerisessä kohdesolussa lisämunuaisperäiset androgeenit muokkautuvat testosteroniksi (T) ja dihydrotestosteroniksi (DHT) ennen lopullista androgeenireseptorin (AR) välityksellä tapahtuvaa vaikutusta. DHEAS ja DHEA eivät kykene aktivoimaan androgeenireseptoria ja androsteenidionin vaikutus on vähäinen (katkoviiva). Osa testosteronista aromatisoituu estradioliksi. Steroidisynteesiin ja perifeeriseen konversioon osallistuvat entsyymit on kuvattu sinisellä. P450scc = kolesterolin sivuketjuja pilkkova entsyymi (P450 side chain cleavage); 3β-HSD = 3β-hydroksisteroididehydrogenaasi; 17β-HSD = 17β-hydroksisteroididehydrogenaasi

nipitoisuuksiin vahvemmin kuin muut oireet tai löydökset (4,5).

Adrenarcken aikataulu vaihtelee yksilöittäin. Adrenarkea pidetään enneaikaisena, mikäli alle kahdeksanvuotiaalla tytöllä tai alle yhdeksänvuotiaalla pojalla todetaan lisämunuaiskuoren androgeenierityksen lisääntyminen ja vähintään yksi androgeenivaikutuksen kliinisistä merkeistä (4). Enneaikaisen adrenarcken diagnoosi edellyttää muiden androgeeniyliäärää aiheuttavien tilojen, erityisesti enneaikaisen varsinaisen murrosiän, lisämunuaisen synnynäisen liikakasvun, androgeeneja erittävien kasvainten sekä ulkoisen androgeenialitistuksen, poissulkemista.

Enneaikaisen adrenarcken diagnostiikkaa on käsitelty kattavasti kliinisestä näkökulmasta

aiemmin julkaistuissa artikkeleissa (7,8). Edellä mainitut erotusdiagnostiset vaihtoehdot ovat harvinaisia. Omassa aineistossamme kliinisten androgeenivaikutusten merkkien perusteella tutkimukseen otetuista lapsista vain yhdellä 74:stä todettiin lopulta jokin muu taustasyy (enneaikainen varsinainen murrosikä) kuin enneaikainen adrenarke (9). Useimmiten diagnostiikassa pärjätäänkin pelkästään kliinisellä arviolla, ja kattavia laboratorio- tai kuvantamistutkimuksia tarvitaan käytännössä vain silloin, kun lapsella todetaan enneaikainen häpy- tai kainalokarvoitus, kivesten tai rintojen kasvu taikka seularajat rikkova voimakkaasti kiihtyvä pituuskasvu.

Vaikka poikien DHEAS-pitoisuudet ovat keskimäärin hieman suuremmat kuin tyttöjen,

poikkeavan varhaisia adrenarcken kliinisiä merkkejä esiintyy tytöillä selvästi poikia useammin (6). Mikäli määritelmänä pidetään sitä, että alle kahdeksanvuotiaalla tytöllä tai yhdeksänvuotiaalla pojalla on vähintään yksi kliinisistä androgeenivaikutuksen merkeistä sekä biokemiallinen adrenarcke (DHEAS-pitoisuus $\geq 1 \mu\text{mol/l}$), on tyttöjen enneaikaisen adrenarcken yleisyys suomalaisessa väestössä 8,6 % ja poikien 1,8 % (6).

Sukupuolten välistä eroa selittää todennäköisesti ainakin tyttöjen fysiologisesti suurempi rasvakudosmäärä, sillä rasvakudos toimii aktiivisena androgeenien muokkaajana. Niinpä tyttöjen vähäisempi lisämunuaiskuoren androgeenieritys voi johtaa poikia herkemmin myös kliinisesti havaittaviin vaikutuksiin (6).

Kliininen kuva lapsuusiässä

Prepubertaalisen suomalaislapsen tyypillinen enneaikaiseen adrenarkeen yhdistyvä ilmiö esitetään **TAULUKOSSA**.

Kliiniset androgeenivaikutuksen merkit.

Enneaikaisen adrenarcken kliiniset merkit kehittyvät vähitellen ja ilmaantuvat yleensä tyypillisessä järjestyksessä: aikuistyyppisen hienhajun alkaminen on tavallisesti ensimmäinen ja häpy- tai kainalokarvoituksen ilmaantuminen viimeinen oire (10). Vaikka lisämunuaisperäisten androgeenien pitoisuudet verenkierrossa eivät suoraan korreloi adrenarcken kliinisten merkkien kanssa, keskimäärin suurempia pitoisuuksia tavataan niillä lapsilla, joilla todetaan kainalo- tai häpykarvoitusta (10,11). Omassa aineistossamme noin puolella suomalaislapsista, joilla todettiin enneaikainen adrenarcke, oli kainalo- tai häpykarvoitusta diagnoosihetkellä. Todellinen esiintyvyys kaikkien lasten, joilla on enneaikainen adrenarcke, joukossa on kuitenkin paljon pienempi (6,10).

Kasvu. Lapset, joilla on enneaikainen adrenarcke, ovat usein ikätovereitaan pidempiä prepubertaali-ikässä: suhteellinen pituus on keskimäärin $+0,5 - +1,5$ keskihajontayksikköä (SDS, standard deviation score) (11–15). Myös luustoikä on pituutta vastaavasti noin 1–2 vuotta kalenteri-ikää edellä niin, että luustoikää vastaava suhteellinen pituus asettuu nor-

TAULUKKO. Enneaikaisen adrenarcken tyypillinen ilmiö suomalaisessa lapsiväestössä.

Normaali syntymäkoko (> 95 %:lla)

Valtaosa tyttöjä (> 80 %)

Lievät ja hieman enneaikaiset androgeenivaikutuksen merkit (lähes kaikilla aikuistyyppinen hienhaju tai ihon ja hiusten rasvoittuminen, harvemmin häpy- tai kainalokarvoitus taikka akne)

Varhainen lievä pituuskasvun kiihtyminen: keskimäärin $+0,5 - +1,5$ keskihajontayksikköä suhteellisesta ikäkohtaisesta pituudesta (pituuden SDS)

Varhainen lievä ylipaino: keskimäärin $+0,5 - +1,5$ keskihajontayksikköä suhteellisesta ikäkohtaisesta painoindeksistä (painoindeksin SDS)

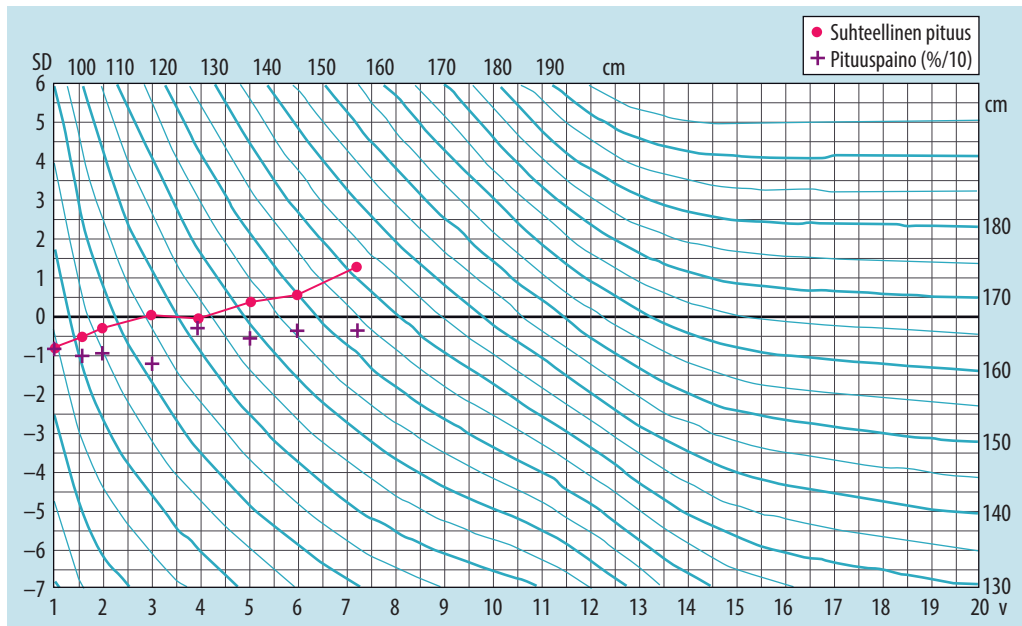
Lievä insuliiniresistenssi

SDS = standard deviation score

maalirajoihin (11,14,15). Mielenkiintoista on, että lasten, joilla on enneaikainen adrenarcke, pituuskasvu kiihtyy edellä mainittuihin lukemiin jo ensimmäisten ikävuosien aikana eli selvästi ennen kliinisen adrenarcken ilmaantumista (15–17). Enneaikainen adrenarcke tuleekin ottaa yhtenä mahdollisuutena huomioon selvitetäessä varhaislapsuuden pituuskasvun kiihtymistä silloinkin, kun lapsella ei ole todettavissa tyypillisiä androgeenivaikutuksen merkkejä (**KUVA 2**).

Painon kehitys. Taipumus lapsuuden ylipainoon on enneaikaisen adrenarcken yhteydessä tyypillistä. Kuten kasvun kiihtyminen, myös painon lisääntyminen alkaa varhain (15,16). Lasten, joilla on enneaikainen adrenarcke, ikävakioitu painoindeksi suurenee ennen murrosikää keskimäärin $+0,5 - +1,5$ keskihajontayksikköön (11,12,18).

Rasva- ja glukoosiaineenvaihdunta. Ylipainon ohella yleisin enneaikaiseen adrenarkeen yhdistyvä metabolinen poikkeavuus on insuliiniherkkyyden huononeminen ja sitä seuraava hyperinsulinismi (19–21). Omassa aineistossamme lapsuusiän metabolinen oireyhtymä oli WHO:n (16 % vs 5 %) ja ATP III -kriteerien (24 % vs 10 %) mukaan hieman yleisempää lapsilla, joilla on enneaikainen adrenarcke, kuin ikä- ja sukupuolivakioiduilla verrokeilla (19). Tämä havainto selittyi pääasiassa ylipainolla ja insuliiniherkkyyden huononemisella.



KUVA 2. Tytön, jolla todettiin enneaikainen adrenarke, varhainen kasvun kiihtyminen. Tutkimushetkellä (ikä 7,4 vuotta) enneaikaisen adrenaroken oireina olivat pituuskasvun kiihtyminen ja parin edeltävän kuukauden aikana ilmaantunut aikuistyyppinen hienhaju. Murrosiän asteeksi todettiin M1P1. Seerumin DHEAS-pitoisuus oli 1,4 $\mu\text{mol/l}$, mikä varmisti varhaisen lisämunuaisperäisen androgeenierityksen lisääntymisen. SD = keskihajonta

Toisaalta yhdysvaltalais tutkimuksen mukaan lapsuusiän metabolisen oireyhtymän yleisyys prepubertaali-ikäisillä lapsilla, joilla on enneaikainen adrenarke, on pieni (noin 3 %) ilman merkittävää eroa ikätovereihin (22). Vaikka tähänastiset tutkimustulokset ovat ristiriitaisia, näyttäisi siltä, ettei enneaikaiseen adrenaroken liity merkittäviä lapsuusiän verenpaineen tai rasva-aineenvaihdunnan poikkeavuuksia (4).

Yhteys myöhempään kehitykseen ja terveyteen

Enneaikaisen adrenaroken yhteyttä myöhempään terveyteen on aiemmin tutkittu ja tulkitu valikoitujen aineistojen tai poikittaistutkimusten perusteella. Suomalaisaineistolla tehty tutkimuksemme nojaa kontrolloituun pitkätaimasetelmään ja pyrkii edustamaan ainakin suomalaista lapsiväestöä yleisesti. Seuranta-tutkimuksemme enneaikaisen adrenaroken kokeneet lapset ja heidän ikä- ja sukupuolivaikoidut verrokkinsa olivat syntyneet enimmäkseen normaalikokoisina ja täysiäikäisinä toisin

kuin eräissä aiemmissa adrenarketutkimuksissa (10,15,18,19,23–29). Seuranta-tutkimuksemme jatkui adrenaroken diagnoosi-ikästä 18 vuoden ikään asti (23–26).

Kasvu. Enneaikaisen adrenaroken läpikäyneiden tyttöjen on aikaisemmin raportoitu olevan aikuisena normaalipituisia tai hieman vanhempien keskipituutta pidempiä (17,27,28). Toisaalta heidän on havaittu olevan vielä murrosiän alussa ikätovereitaan painavampia, sillä heidän ikävakioidu painoindeksinsä on ollut keskimäärin +0,5 – +1 keskihajontayksikköä (27). Ranskalaistutkimuksen mukaan tämä ero tasoittuu murrosiän ohittuessa, sillä 17 vuoden iässä painoindeksi ja rasvaprosentti olivat verrokkiryhmää vastaavia (29).

Omassa kohortissamme enneaikaisen adrenaroken läpikäyneet tytöt olivat 12-vuotiaina verrokkeja pidempiä ja painavampia (sekä pituus että painoindeksi enneaikaisen adrenaroken ryhmässä noin +1 keskihajontayksikköä) (23). Tytöt, joilla oli diagnoosihetkellä todettu häpy- tai kainalokarvoitusta (enneaikainen pubarke), olivat 12-vuotiaina muita enneaik-

kaisen adrenarken läpikäyneitä tyttöjä pidempiä (23). Kansainvälisten havaintojen tapaan erot pituuden ja painon osalta olivat tasoittuneet 18 vuoden ikään mennessä, sillä aikuispituus oli sekä ennenaikaisen adrenarken että verrokkien ryhmässä lähellä niin naisväestömme keskipituutta kuin odotuspituuttakin ja painoindeksi oli ennenaikaisen adrenarken läpikäyneillä naisilla vain hieman verrokkiryhmää suurempi (mediaani 22,8 kg/m² vs 21,6 kg/m², ero ei tilastollisesti merkitsevä) (25,27–29).

Aikuisiän hieman suurempaa painoindeksiä selitti osaltaan ennenaikaisen adrenarken läpikäyneiden naisten suurempi rasvattoman massan osuus, mutta myös keskivartaloon painottuvan rasvakudoksen suurempi määrä (26). Osa ennenaikaisen adrenarken läpikäyneistä tytöistä näyttäisi olevan alttiita joko säilyttämään tai keräämään nimenomaan keskivartaloon painottuvaa rasvaa aikuisikään mennessä (26). Tämä havaintomme on yhtenevä erään espanjalais tutkimuksen kanssa, jossa todettiin, että vaikka tytöt, joille oli kehittynyt varhainen häpykarvoitus, olivat pääosin normaalipainoisia, oli heillä kuitenkin verrokkeja suurempi keskivartaloon painottuvan rasvan osuus murrosiän kaikissa vaiheissa (30).

Murrosikäkehitys. Ennenaikainen adrenarke yhdistyy hieman keskimääräistä varhaisempaan murrosikäkehitykseen. Verrattuna ikätovereiden tai vanhempien murrosikäkatapultuun, ennenaikaisen adrenarken läpikäyneillä tytöillä kuukautisten ja rintojen kehityksen on raportoitu alkavan aikaisemmin (17,27,28,31). Myös omassa suomalaisaineistossamme ennenaikaisen adrenarken läpikäyneet tytöt saavuttivat menarkeiän noin 1,5 vuotta (mediaani-ikä 11,5 vuotta) verrokkiryhmää aikaisemmin (25). Ennenaikaisen adrenarken läpikäyneet tytöt olivat Tannerin asteikolla arvioituna 12-vuotiaina murrosikäkehityksessä verrokkiryhmää edellä ennen kaikkea häpykarvoituksen osalta (23).

Glukoosi- ja rasva-aineenvaihdunta. Aikuisiän metabolisen oireyhtymän tai sen osatekijöiden yleisyyttä ennenaikaisen adrenarken yhteydessä ei tunneta tarkasti. Espanjalaisaineistossa, jossa seurattiin pääosin pienikokoisina syntyneitä ja normaalipainoisia tyttöjä, joille oli kehittynyt varhainen häpykarvoitus,

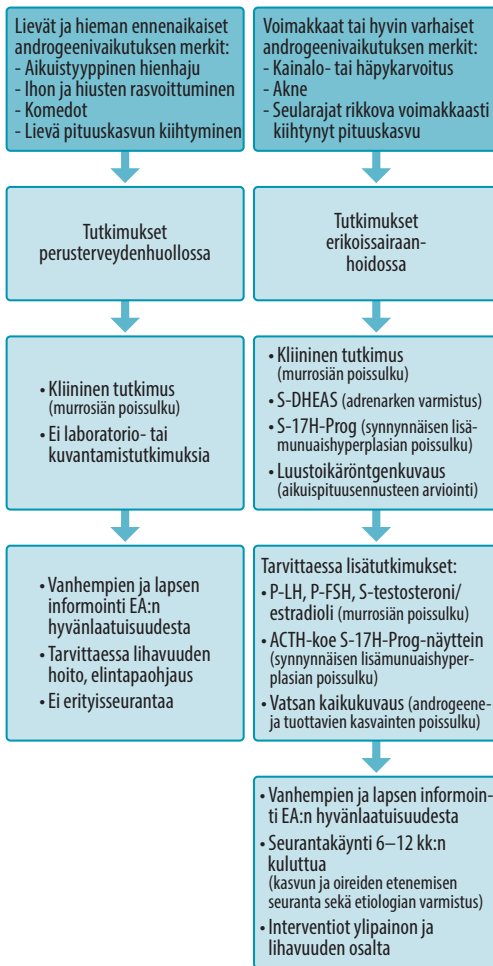
todettiin suurempien insuliinipitoisuuksien yhdistyvän ennenaikaiseen adrenarkeen myös murrosiässä (20,30). Etniseltä taustaltaan enemmän omaa kohorttiamme vastaavassa ranskalaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa ennenaikaiseen adrenarkeen ei toisaalta yhdistynyt glukoosi- tai rasva-aineenvaihdunnan poikkeavuuksia 17 vuoden iässä (29).

Oman tutkimuksemme valossa näyttäisi siltä, että niillä ennenaikaisen adrenarken läpikäyneillä suomalaistyöillä, jotka pysyvät lihavana tai lihovat aikuisikään mennessä (erityisesti keskivartalolihavat), on myös suurentunut aikuisiän insuliiniresistenssin riski. Toisaalta ennenaikaisen adrenarken läpikäyneiden nuorten suomalaisnaisten aikuisiän metabolisen oireyhtymän, dyslipidemian, kohonneen verenpaineen tai lievän tulehduksen esiintyvyys ei näyttäisi suurentuneen (26).

Munasarjojen toiminta. Ennenaikaiseen adrenarkeen ja munasarjojen monirakkulatautiin (PCOS) yhdistyy samoja piirteitä, kuten ylipaino, insuliiniresistenssi ja hyperandrogenismi. Siksi tytöillä, joille on kehittynyt ennenaikainen adrenarke, on arveltu olevan suurentunut myöhemmin kehittyvän munasarjojen toimintahäiriön riski. Espanjalaisaineistossa raskauden kestoon nähden pääosin pienipainoisina (small for gestational age, SGA) syntyneillä tytöillä, joille kehittyi varhainen häpykarvoitus, todettiin munasarjaperäistä androgeenien liikatuotantoa nuoruusiässä (32).

Kansainvälisiä julkaistuja tutkimuksia ennenaikaisen adrenarken ja aikuisiän munasarjojen monirakkulataudin välisestä yhteydestä ei kuitenkaan tietämyksemme mukaan ole. Emme ole havainneet omassa kohortissamme eroja ennenaikaisen adrenarken läpikäyneiden ja verrokkiryhmän välillä 18 vuoden iässä ainakaan hormonaalisen ehkäisyn, kuukautiskierron häiriöiden tai aknen ja hirsutismin yleisyydessä (Jani Liimatta ym., julkaisematon havainto).

Elämänlaatu. Ennenaikaiseen adrenarkeen yhdistyvien kliinisten piirteiden (ylipaino, varhaiset androgeenivaikutuksen merkit) voisi helposti ajatella vaikuttavan myös koettuun elämänlaatuun. Tietääksemme lasten, joilla on ennenaikainen adrenarke, elämänlaatua ei ole oman tutkimuksemme lisäksi selvitetty muissa aineis-



KUVA 3. Suositus ennenaikaiseen adrenarkeen (EA) liittyvistä tutkimuksista ja seurannasta. ACTH = kortikotropiini; P-FSH = plasman follikkelia stimuloivan hormonin pitoisuus; P-LH = plasman luteinisoivan hormonin pitoisuus; S-DHEAS = seerumin dehydroepiandrosteronisulfaattipitoisuus; S-testosteroni/estradioli = seerumin testosteroni- tai estradiolipitoisuus; S-17H-Prog = seerumin 17-hydroksi-progesteronipitoisuus

toissa. Tutkimuksessamme käytimme 15D-elämänlaatumittaria ja havaitsimme, että ennenaikaisen adrenarken läpikäyneet nuoret kokevat elämänlaatussa 12-vuotiaana yhtä hyväksi kuin ikätoverinsa (24). Vielä julkaisemattomien havaintojemme perusteella ennenaikaisen adrenarken kokeneiden nuorten naistenkaan koettu elämänlaatu ei ole 18 vuoden iässä heikentynyt (Jani Liimatta ym., julkaisematon havainto).

Tarvitaanko hoitoa tai seurainta?

Aiemmissa tutkimuksissa on herätetty huoli ennenaikaisen adrenarken yhteydestä muun muassa ylipainoon, insuliiniherkkyyden muutoksiin sekä munasarjojen toimintahäiriöihin. Näyttö ennenaikaisen adrenarken jälkeisistä aineenvaihduntapoiikkeavuuksista on kuitenkin varsin vähäistä, ja ennenaikaisen adrenarken läpikäyneiden suomalaistytöjen ennuste näyttäisi oman aineistomme perusteella aiempia arvioita valoisammalta.

Suomalaistytöt, joilla on ennenaikainen adrenarke, kasvavat ja kehittyvät ikätovereitaan varhaisemmin ja saavuttavat lopulta normaalin aikuispituuden. Varhaiset androgeeni-vaikutuksen merkit eivät näytä heikentävän elämänlaatua. Vaikka erot ikätovereihin vaikuttaisivat osin tasaantuvan aikuisikään mennessä myös painon osalta, joillakin ennenaikaisen adrenarken läpikäyneistä tytöistä näyttää olevan muita suurempi aikuisiän keskivartalolihavuuden ja siihen yhdistyvän insuliiniresistenssin riski.

Toistaiseksi emme ole omassa kohortissamme havainneet sellaisia löydöksiä, jotka viittaisivat tyttöjen, joilla on ennenaikainen adrenarke, suurentuneeseen munasarjojen monirakkulataudin riskiin aikuisiässä. Havaintomme kuitenkin korostavat painonhallinnan merkitystä. Ennenaikainen adrenarke ei vaadi lääkehoitoja eikä haitattomia ja turvallisia hoitovaihtoehtoja olekaan. Ylipainoiset ja lihavat lapset, joilla on ennenaikainen adrenarke, tarvitsevat napakkaa interventiota kansallisen lihavuuden hoitosuosituksen mukaisesti (33). Näin voidaan ehkäistä mahdollista aikuisiän lihavuutta ja siihen yhdistyviä glukoosiaineenvaihdunnan muutoksia. Insuliiniherkkyyttä parantavien elintapasuositusten ohella perheen informoinnissa kannattaa korostaa ennenaikaisen adrenarken hyvänlaatuisuutta.

Suositus ennenaikaisen adrenarken tutkimus- ja seurantalinjoista esitetään **KUVASSA 3**. Lapset, joilla todetaan lieviä ja hieman varhaisia adrenarken merkkejä, eivät yleensä tarvitse erityistä seurainta. Tarkempaa huomiota tarvitsevat ne, joilla androgeeni-vaikutuksen merkit ovat kehittyneet huomattavan varhain ja vahvoina tai etenevät nopeasti. Myös hälyttävä

pituuskasvun kiihtyminen ja luustoiän voimakas eteneminen on huomioitava, sillä ne voivat viitata muuhun etiologiaan.

Luustoikä on enneaikaisen adrenarcken yhteydessä kalenteri-ikää edellä vain sen verran, että laskennallinen aikuispituusennuste ei ole merkittävästi odotuspituutta pienempi. Toisaalta taustalla oleva pieni syntymäkoko ja enneaikaisuus tulisi huomioida, sillä ne voivat itsessään tai yhdessä enneaikaisen adrenarcken kanssa enteillä suurempaa glukooosiaineenvaihdunnan ja munasarjatoiminnan poikkeavuuksien kehittymisen riskiä.

Lopuksi

Tähänastinen enneaikaisen adrenarcken tutkimus on keskittynyt pelkästään haitallisiin vaikutuksiin. Itse haluaisimme ajatella asiaa myös toisin. Vaikka adrenarcke kuuluu ihmisen normaalikehitykseen, sen merkitystä ei edelleenkaan tarkoin ymmärretä. Kiintoisaa on, että siihen johtava kehitys näyttäisi alkavan jo varhaislapsuudessa, mihin viittaavat lasten pituuskasvun kiihtyminen ja painon lisääntyminen jo ensimmäisten ikävuosien aikana (15). Toisaalta enneaikaiseen adrenarkeen liittyvät haitalliset metaboliset muutokset, kuten insuliiniherkkyyden huononeminen, ovat yhteydessä enemmänkin painoon ja rasvakudoksen määrään kuin lisämunuaiskuoren androgeenieritykseen (22).

Nämä löydökset herättävät kysymyksen, onko adrenarcken varhaistumisella jokin vielä tuntematon merkitys. Yksi mahdollinen selitys on, että varhaislapsuuden aikaisempaa tukevampi ravitsemus kiihdyttää kasvua ja kerryttää ylipainoa. Insuliinin ja insuliininkaltaisten kasvutekijöiden välityksellä nämä taas jouduttavat lisämunuaiskuoren kypsymistä ja andro-

Ydinasiat

- ▶ Enneaikaisessa adrenarckessa lisämunuaiskuoren androgeenierityksen lisääntyminen johtaa androgeenisten kliinisten merkkien ilmaantumiseen.
- ▶ Nämä kliiniset merkit ilmaantuvat tytöille alle kahdeksan ja pojille alle yhdeksän vuoden iässä.
- ▶ Enneaikainen adrenarcke on yhdistetty lapsuusiän ylipainoon ja insuliiniresistenssiin, mutta tietoa sen jälkeisistä pitkäaikaisvaikutuksista on vielä niukasti.
- ▶ Nykyinen tutkimusnäyttö tukee enneaikaisen adrenarcken hyvänlaatuisuutta, eikä tila vaadi lääkehoitoja.
- ▶ Lapsuusiän ylipainoon ja lihavuuteen tulee enneaikaisen adrenarcken yhteydessä puuttua tehokkaasti glukooosiaineenvaihdunnan muutosten ehkäisemiseksi.

geenierityksen lisääntymistä. Tällöin enneaikaisen adrenarcken voitaisiin ajatella toimivan eräänlaisena elimistön adaptiivisena ja suojaavana mekanismina, jolla ylimääräinen energia suuntautuisi androgeenien välityksellä anaboliseen suuntaan ja pituuskasvuun. Mikäli lihavuutta ylläpitävät elintavat kuitenkin jatkuvat läpi nuoruuden, tämä mekanismi ei välttämättä riitäkään yksilötasolla, jolloin jotkut enneaikaisen adrenarcken läpikäyneistä lapsista ovat aikuisiässä taipuvaisia ylipainoisuuteen, johon liittyy haitallisia vaikutuksia.

Adrenarcken tai sen varhaistumisen mysteeri ei ole vielä ratkennut, mutta sen selvittämistä on syytä jatkaa. ■

SUMMARY

Premature adrenarcke: a common clinically variable benign developmental variant

Adrenarcke refers to the physiological increase in adrenocortical androgen secretion in childhood. Although adrenarcke is a normal milestone in child's sexual maturation, its ultimate role in human physiology is unknown. Premature adrenarcke (PA) has been associated with childhood overweight and decreased insulin sensitivity, and it has been speculated that it might lead to unfavorable long-term metabolic and fertility outcomes. In our prospective case-control study, PA was associated with insulin resistance in young adult females, but not with adulthood metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension, or low-grade inflammation. Insulin resistance in PA females was in strong correlation with overweight, especially with increased central/abdominal fat mass. No medical treatment is warranted for PA, but interventions for childhood overweight and obesity are needed to decrease the risk for later disturbances in glucose metabolism.

KIRJALLISUUTTA

1. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche – physiology, biochemistry, and human disease. *Clin Endocrinol* 2004;60:288–96.
2. Belgorosky A, Baquedano MS, Guercio G, ym. Adrenarche: postnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. *Horm Res* 2008;70:257–67.
3. Kulle AE, Reinehr T, Simic-Schleicher G, ym. Determination of 17OHPreg and DHEAS by LC-MS/MS: impact of age, sex, pubertal stage, and BMI on the $\Delta 5$ steroid pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:232–41.
4. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, ym. Premature adrenarche – a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr* 2015;83:221–31.
5. Voutilainen R, Jääskeläinen J. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;145:226–36.
6. Mäntyselkä A, Jääskeläinen J, Lindi V, ym. The presentation of adrenarche is sexually dimorphic and modified by body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3889–94.
7. Utriainen P, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Ennenaikainen adrenarke – mitä tehdä, kun lapsen hiki haisee? *Suom Lääkäril* 2010;65:3875–81.
8. Saha MT. Hikoilu ja karvoitus ennen murrosikää. *Suom Lääkäril* 2017;72:1941–2.
9. Utriainen P. Premature adrenarche – clinical and metabolic features. Väitöskirja. Kuopion yliopisto 2009.
10. Utriainen P, Voutilainen R, Jääskeläinen J. Continuum of phenotypes and sympathoadrenal function in premature adrenarche. *Eur J Endocrinol* 2009;160:657–65.
11. Paterson WF, Ahmed SF, Bath L, ym. Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry. *Clin Endocrinol* 2010;72:496–501.
12. Charkaluk ML, Trivin C, Brauner R. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *Eur J Pediatr* 2004;163:89–93.
13. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child* 2005;90:258–61.
14. DeSalvo DJ, Mehra R, Vaidyanathan P, ym. In children with premature adrenarche, bone age advancement by 2 or more years is common and generally benign. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:215–21.
15. Utriainen P, Voutilainen R, Jääskeläinen J. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth. *J Pediatr* 2009;154:882–7.
16. Marakaki C, Karapanou O, Gryparis A, ym. Early adiposity rebound and premature adrenarche. *J Pediatr* 2017;186:72–7.
17. Pere A, Perheentupa J, Peter M, ym. Follow up of growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatr* 1995;154:346–52.
18. Utriainen P, Jääskeläinen J, Saarinen A, ym. Body composition and bone mineral density in children with premature adrenarche and the association of LRP5 gene polymorphisms with bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4144–51.
19. Utriainen P, Jääskeläinen J, Romppanen J, ym. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4282–5.
20. Ibáñez L, Potau N, Chacon P, ym. Hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia* 1998;41:1057–63.
21. Vuguin P, Linder B, Rosenfield RG, ym. The roles of insulin sensitivity, insulin-like growth factor I (IGF-I), and IGF-binding protein-1 and -3 in the hyperandrogenism of African-American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2037–42.
22. Williams KM, Oberfield SE, Zhang C, ym. The relationship of metabolic syndrome and body composition in children with premature adrenarche: is it age related? *Horm Res Paediatr* 2015;84:401–7.
23. Liimatta J, Utriainen P, Voutilainen R, ym. Girls with a history of premature adrenarche have advanced growth and pubertal development at the age of 12 years. *Front Endocrinol* 2017;8:291.
24. Liimatta J, Sintonen H, Utriainen P, ym. Children with a history of premature adrenarche have good health-related quality of life at the age of 12 years. *Horm Res Paediatr* 2018;89:184–8.
25. Liimatta J, Utriainen P, Voutilainen R, ym. Trajectories of growth and serum DHEAS and IGF-1 concentrations in girls with a history of premature adrenarche: attenuation of the phenotype by adulthood. *Front Endocrinol* 2018;9:375.
26. Liimatta J, Utriainen P, Laitinen T, ym. Cardiometabolic risk profile among young adult females with a history of premature adrenarche. *J Endocr Soc* 2019;3:1771–83.
27. Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006;117:117–21.
28. De Ferran K, Paiva IA, Garcia Ldos S, ym. Isolated premature pubarche: report of anthropometric and metabolic profile of a Brazilian cohort of girls. *Horm Res Paediatr* 2011;75:367–73.
29. Meas T, Chevenne D, Thibaud E, ym. Endocrine consequences or premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls. *Clin Endocrinol* 2002;57:101–6.
30. Ibáñez L, Ong K, de Zegher F, ym. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche. *Clin Endocrinol* 2003;58:372–9.
31. Oron T, Lebenthal Y, de Vries L, ym. Inter-relationship of extent of precocious adrenarche in appropriate for gestational age girls with clinical outcome. *J Pediatr* 2012;160:308–13.
32. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, ym. Girls diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen synthesis from the early stages of puberty: evidence from gonadotropin-releasing agonist testing. *Fertil Steril* 1997;67:849–55.
33. Lihavuus (lapset, nuoret ja aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Lihavuustutkijat ry:n ja Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 3.3.2020]. www.kaypahoito.fi.

JANI LIIMATTA, LT, lastentauteihin erikoistuva lääkäri
Itä-Suomen yliopisto ja Kuopion yliopistollinen sairaala, lasten ja nuorten klinikka

PAULIINA UTRIAINEN, LT, dosentti, lastentautien erikoislääkäri ja kliininen yliopistotutkija
Helsingin yliopisto ja HUS, lastenlääkärin ja lastentautien tutkimuskeskus

RAIMO VOUTILAINEN, LKT, lastentautien emeritusprofessori, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri
Itä-Suomen yliopisto ja Kuopion yliopistollinen sairaala, lasten ja nuorten klinikka

JARMO JÄÄSKELÄINEN, LT, lastentautien professori, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri, ylilääkäri
Itä-Suomen yliopisto ja Kuopion yliopistollinen sairaala, lasten ja nuorten klinikka

SIDONNAISUODET

- Jani Liimatta:** Ei sidonnaisuuksia
Pauliina Utriainen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Lilly)
Raimo Voutilainen: Luottamustoimet (Suomen Lastenlääkäriyhdistys, puheenjohtaja 2016–2018)
Jarmo Jääskeläinen: Luottamustoimet (STM, harvinaissairauksien ohjausryhmä, Potilasvahinkovakuutus, pysyvä asiantuntija)

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen