

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

А. В. СОЛНЦЕВА, Н. В. ВОЛКОВА, Ю. В. ВОЛК

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ АДРЕНАРХЕ У ДЕВОЧЕК

Учебно-методическое пособие для врачей

Минск, 2019

УДК
ББК

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия для врачей 20.02.2019 г., протокол № 6

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав 2-й каф. детских болезней Гродненского государственного медицинского университета Н. С. Парамонова; канд. мед. наук, доц., зав. каф. поликлинической педиатрии Белорусской медицинской академии последипломного образования А. С. Почкайло

Обобщены современные аспекты этиопатогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики метаболических и репродуктивных нарушений у девочек с преждевременным пубархе.

Пособие предназначено для врачей педиатров, эндокринологов, гинекологов, врачей общей практики.

ВВЕДЕНИЕ

Адренархе – это процесс созревания сетчатой зоны коры надпочечников, который сопровождается усилением продукции андрогенов. В норме этот период начинается у девочек в возрасте 6 – 7 лет и отмечается за 2 года до наступления гонадархе (роста молочных желез).

Адренархе является своеобразным «пубертатом» надпочечников и характеризуется активацией продукции главного гормона сетчатой зоны надпочечников – дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфата (ДГЭАС). ДГЭА не обладает андрогенной активностью. В периферических тканях он конвертируется в тестостерон и дигидротестостерон. Андрогены стимулируют рост остевых волос в гормонзависимых зонах, активируют апокриновые потовые и сальные железы. Уровни андростендиона – продукта пучковой зоны и 11–гидроксиандростендиона – продукта сетчатой зоны – не увеличиваются вовремя адренархе. Концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола также остаются неизменными.

Адренархе – это процесс независимый от активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. При преждевременном половом развитии может не отмечаться ускорения адренархе: уровни надпочечниковых андрогенов часто ниже референсных значений для соответствующей стадии полового созревания и незначительно превышают возрастные нормы.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АДРЕНАРХЕ

Значение адренархе полностью не уточнено. Предполагается роль анаболического эффекта надпочечниковых андрогенов в допубертатном и пубертатном ростовом скачке, увеличении минеральной плотности костной ткани, эритропоэзе. Обсуждается значение повышения уровня ДГЭАС у детей допубертатного возраста для развития префронтальной коры головного мозга. ДГЭАС оказывает нейропротективное и нейротрофическое действие посредством:

- предотвращения апоптоза нейронов путем модуляции действия фактора роста нервов;
- усиления антиоксидантного потенциала митохондрий;
- снижения нейротоксичности, вызванной перевозбуждением рецепторов НМДА (N-метил-D-аспарт);
- модуляции активации рецептора γ -аминомасляной кислоты типа А (ГАМК) – основного тормозного медиатора центральной нервной системы.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Преждевременное адренархе характеризуется появлением лобкового и подмышечного оволосения у девочек младше 8 лет.

Термины «преждевременное адренархе» и «преждевременное пубархе» нередко отождествляются в научной литературе. Согласно современным представлениям, критериями преждевременного адренархе являются повышение уровней надпочечниковых андрогенов при одновременном наличии клинических проявлений их действия: пубархе, сальности кожи и волос, «взрослого» запаха пота у девочек младше 8 лет.

Частота встречаемости ПА среди девочек составляет 0,6% в Литве и 0,8% в США. У девочек ПА встречается в 10 раз чаще, чем у мальчиков.

РЕГУЛЯЦИЯ АДРЕНАРХЕВ НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Роль АКТГ

В регуляции адренархе участвует АКТГ. Так, у пациентов с семейной формой глюкокортикоидной недостаточности вследствие дефекта рецептора АКТГ адренархе не наступает. Однако установлено, что при адренархе концентрации АКТГ и кортизола не изменяются. Это объясняется отрицательной обратной связью между уровнями кортизола и АКТГ, благодаря которой показатели гормонов поддерживаются в узких диапазонах. АКТГ активирует синтез кортизола и ДГЭА, но продукция последнего не имеет обратной связи с гипоталамо-гипофизарной системой. Соотношение выработки кортизола и предшественников андрогенов сильно варьирует в норме и при патологии. Так, при острых и тяжелых хронических заболеваниях доминирует образование кортизола, при этом продукция ДГЭАС снижается. Уровень ДГЭАС предлагается использовать как прогностический маркер резервной возможности надпочечников на фоне критических состояний.

АКТГ в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников стимулирует меланокортин-2-рецептор (MC2R), известный как рецептор АКТГ. Глюкокортикоиды подавляют продукцию АКТГ и кортикотропин-рилизинг гормона по принципу «длинной» петли отрицательной обратной связи. MC2R экспрессируется и в клетках гипофиза. Это делает возможность регулировать выработку АКТГ посредством «короткой» петли обратной связи.

Описан полиморфизм сайта промотора транскрипции гена MC2R в позиции 2, при котором последовательность цитидин-тимидин-цитидин (Cytidine-Thymidine- Cytidine – CTC) заменена на цитидин-цитидин-цитидин (CCC) (MC2R – 2C>T) . Этот полиморфизм приводит к снижению активности промотора и недостаточной экспрессии гена рецептора. Уменьшение ответа на

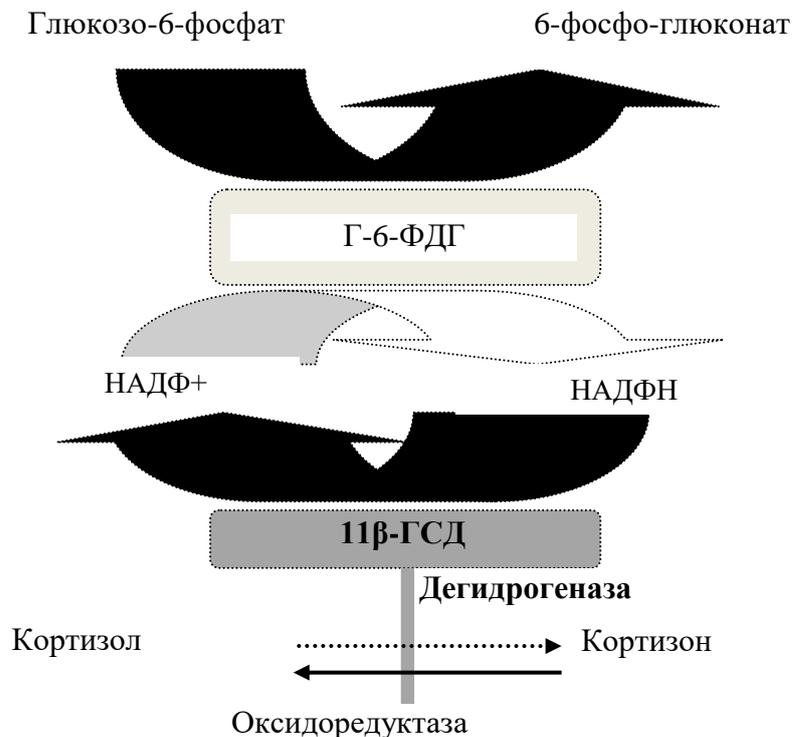


Рисунок 1 – Схема взаимной конверсии кортизона и кортизола

стимуляцию АКТГ ведет к компенсаторному повышению синтеза гормона гипофизом. При полиморфизме MC2R– 2C>T характерен сдвиг стероидогенеза в надпочечниках в сторону преимущественного образования андрогенов.

Одной из причин повышения уровня АКТГ является увеличенный клиренс кортизола. Фермент 11β-гидроксистероиддегидрогеназа (11β-ГСД) катализирует реакцию конверсии кортизола и его неактивного метаболита кортизона друг в друга. Фермент осуществляет преобразование кортизола в кортизон за счет дегидрогеназной активности и кортизона в кортизол – посредством оксидоредуктазной. Оксидоредуктазная активность 11β-ГСД зависит от соотношения НАДФН/НАДФ+ (рис.1). Источником НАДФН служит фермент гексозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ).

При дефекте Г-6-ФДГ из-за снижения уровня НАДФН преобладает дегидрогеназная активность 11β-ГСД. Это приводит к повышенной скорости инактивации кортизола. В результате по принципу отрицательной обратной связи ослабляется подавление кортизолом гипоталамо-гипофизарной оси, усиливается продукция АКТГ и стимуляция им коры надпочечников. Клинически дефицит Г-6-ФДГ проявляется преждевременным адренархе (ПА) и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в будущем. При гормональном исследовании отмечают высокие уровни ДГЭАС, андростендиона и тестостерона. Концентрация кортизола поддерживается в норме за счет

компенсаторного роста активности гипоталамо-гипофизарной оси. Характерны высокие показатели экскреции метаболитов кортизона с мочой.

Значение цитохрома P450c17

Возрастание уровня ДГЭА происходит за счет увеличения скорости образования с одной стороны и снижения метаболизма – с другой. Этот стероид синтезируется при участии ферментов 17-гидроксилазы и 17,20-лиазы (рис. 2), которые кодируются геном CYP17A1 и образуют единый комплекс цитохром P450c17. 17-альфа-гидроксилаза гидроксилирует С21-стероиды в положении 17. 17,20-лиаза разрывает связь между атомами углерода в 17-ом и 20-ом положениях. В результате этого отщепляется боковая двухуглеродная цепь с образованием С-19-стероидов (ДГЭА, андростендион, тестостерон).

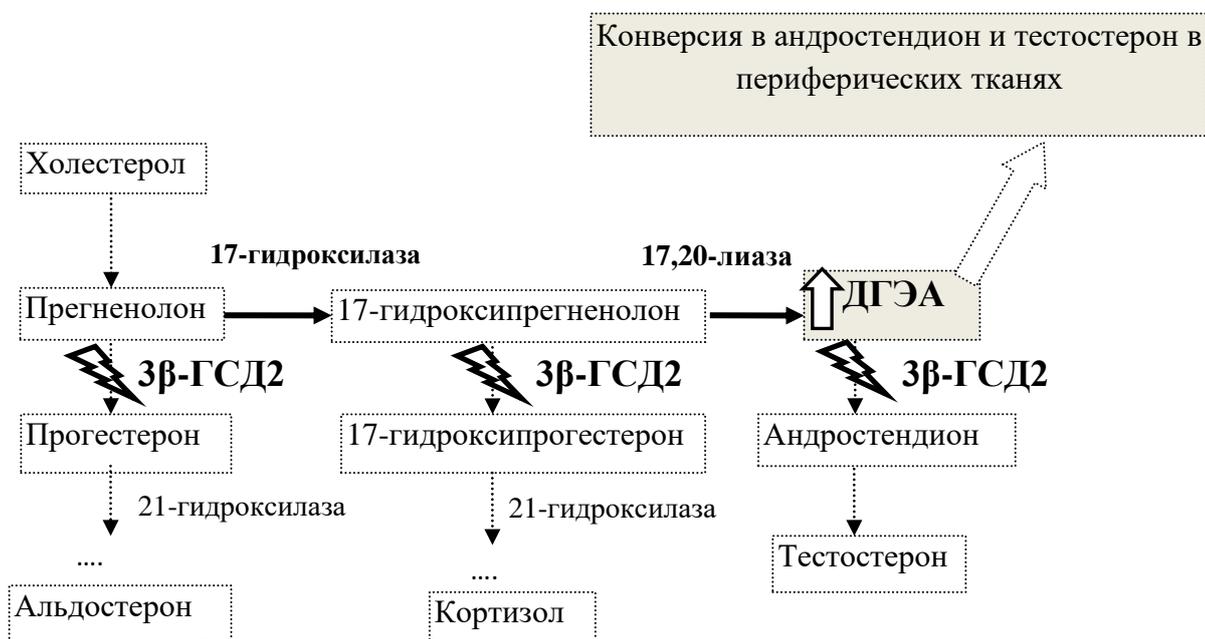


Рисунок 2. Схема стероидогенеза в надпочечниках. Выделен путь синтеза ДГЭА, преобладающий при снижении активности 3β-ГСД2

При полном отсутствии цитохрома P450c17 надпочечники способны синтезировать только минералокортикоиды. Синтез кортизола идет с участием одного из компонентов ферментного комплекса - 17-гидроксилазы. Для продукции ДГЭА необходима 17,20-лиаза, активация которой является одним из пусковых механизмов адренархе. Фосфорилирование аминокислоты серина в составе цитохрома P450c17 активирует 17,20-лиазу. Предполагается, что медиатором фосфорилирования выступает p38α (цАМФ-зависимая MAP-киназа (mitogen-activated protein kinase kinase- митоген-активируемая протеинкиназа). У девочек с ПА отмечено нарушение механизма регуляции

ферментного комплекса цитохрома P450c17, приводящее к избыточному синтезу андрогенов в яичниках и надпочечниках.

Таким образом, адренархе - это редкий пример дифференцированной активности двухкомпонентного ферментного комплекса, механизмы регуляции которого мало изучены.

Роль 3β-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа

Повышение концентрации ДГЭА происходит и за счет снижения его метаболизма. Одним из ферментов, метаболизирующих ДГЭА, является 3β-гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа (3β-ГСД2). 3β-ГСД2 – ключевой энзим синтеза минералокортикоидов, глюкокортикоидов и андрогенов. Субстратами фермента являются прегненолон, 17-гидроксипрегестерон и ДГЭА. При снижении его активности 17-гидроксипрегненолон преобразуется в ДГЭА, а последний в периферических тканях конвертируется в активные андрогены (рис. 2). Ингибирующее влияние кортизола на 3β-ГСД2 возможно только в концентрациях, намного превышающих его физиологические уровни в надпочечниках. Подавление активности 3β-ГСД2 возможно при физиологических концентрациях андростендиона. В настоящее время возрастание уровня этого стероида считается одним из пусковых моментов адренархе.

Значение сульфотрансферазы SULT2A1

Еще одним путем метаболизма ДГЭА является его сульфатирование. Реакция катализируется ферментом сульфотрансферазой SULT2A1. Сульфатирование – способ необратимой инактивации ДГЭА. Мутации генов, кодирующих SULT2A1, могут быть причиной ПА и гиперандрогении. Для пациентов с этой патологией характерны низкие уровни ДГЭАС, умеренное повышение показателей андростендиона и тестостерона, концентрация ДГЭА соответствует верхней границе нормы.

Снижение активности SULT2A1 не всегда связано с дефицитом самого фермента. Для катализа реакции энзиму необходим универсальный донор сульфата 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС), который образуется двумя изоферментами ФАФС-синтетазой типа 1 (ФАФСС1) и типа 2 (ФАФСС2) (рис. 3). ФАФСС2 специфичен для ткани печени и надпочечников. Дефекты этого фермента приводят к невозможности сульфатирования ДГЭА и метаболизму последнего по пути образования активных андрогенов.

Согласно результатам исследований, низкий уровень ДГЭАС выявляется у 5-10% детей с ПА. Это предполагает значимый вклад нарушения сульфатирования ДГЭА в патогенезе ПА.

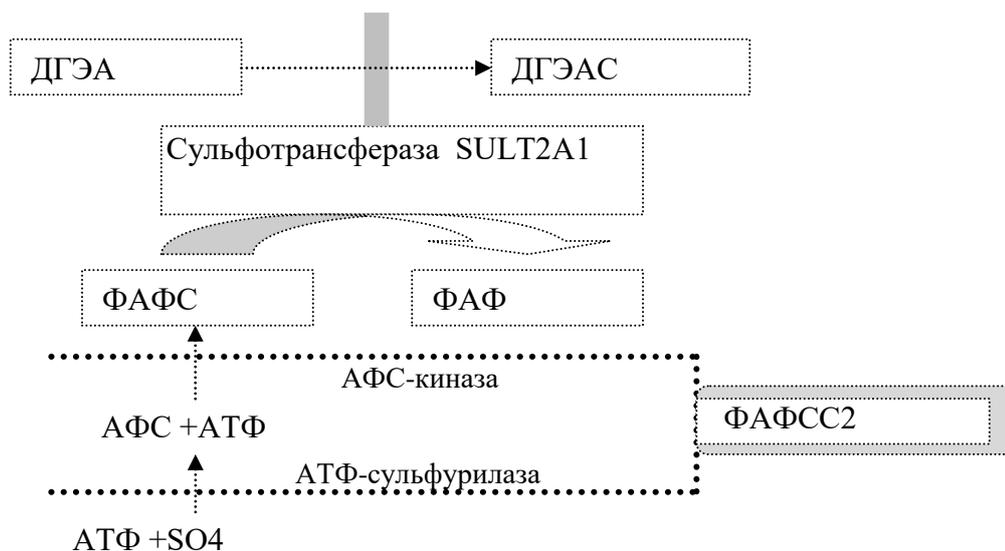


Рисунок 3 – Схема реакции сульфатирования ДГЭА

Не установлено достоверных различий в частоте встречаемости полиморфизмов генов SULT2A1, P450-оксидоредуктазы, 11 β -HSD, рецептора инсулиноподобного фактора-1 (ИФР1) в развитии адренархе у детей с ПА и контрольной группы.

Роль андрогенового рецептора

Не у всех детей с ПА отмечены повышенные для пола и возраста уровни андрогенов и их предшественников. Одним из факторов, опосредующих действие андрогенов на волосяные фолликулы, является андрогеновый рецептор (АР). Лигандами к нему могут выступать только тестостерон и дигидротестостерон, причем последний обладает большим сродством к рецептору. При активации АР подвергается ряду конформационных изменений: диссоциируется связь с белком теплового шока, фосфорилируется N-концевой домен, андроген и рецептор димеризируются, после чего транспортируются в ядро. Там димер связывается с последовательностями-мишенями ДНК – «элементами отклика на андрогены» (рис. 4). Эти последовательности расположены в области промоторов генов-мишеней АР. Таким образом, АР является лиганд-зависимым фактором транскрипции.

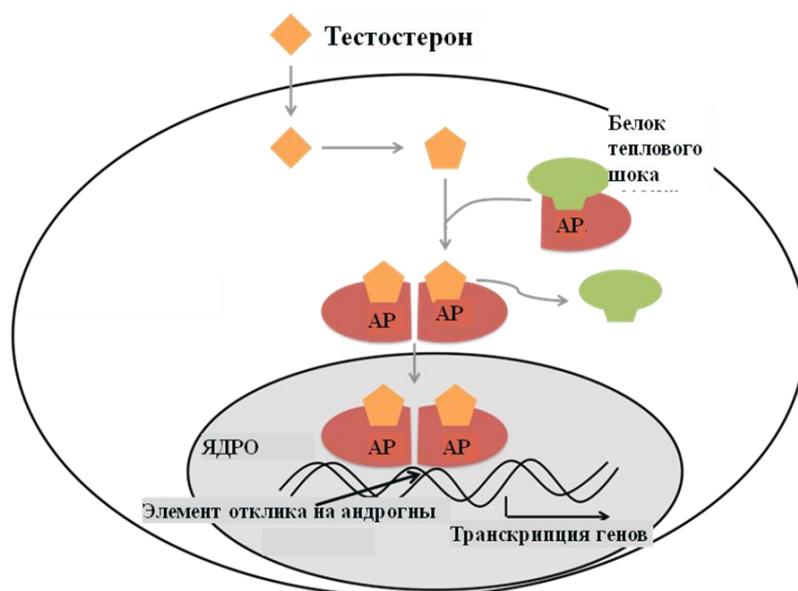


Рисунок 4 – Схема активации андрогенового рецептора

Ген АР расположен на длинном плече X-хромосомы (q11-q12). В структуре рецептора выделяют 3 главных функциональных домена: СООН-концевой лиганд-связывающий, центральный ДНК-связывающий, и N-концевой. Последний выполняет модулирующую функцию и кодируется 1-ом экзоне. С 58 кодона в этом экзоне расположена последовательность триплетов СAG (Cytidine-Adenosine-Guanidine – цитидин-аденозингуанидин). В ней кодируется полиглутаминовая цепь N-концевого домена. Количество повторов триплета варьирует от 10 до 35. Число повторов имеет обратную корреляцию с активностью транскрипции гена АР, то есть более длинная последовательность СAG связана с меньшей чувствительностью к андрогенам. Отмечена положительная корреляция количества повторов СAG и индекса массы тела (ИМТ) пациентов с ПА. Дети с ПА и нормальными показателями ИМТ имели меньшую длину последовательности СAG (более высокую чувствительность к андрогенам) по сравнению с пациентами, имеющими высокий ИМТ. Это указывает на важную роль полиморфизма повторов СAG гена АР в патогенезе ПА, особенно у детей с нормальной массой тела.

Инсулинорезистентность и преждевременное адrenaрхе

Предполагается, что инсулинорезистентность (ИР) является одним из ключевых звеньев патогенеза ПА и СПКЯ. Повышенный уровень инсулина ингибирует выработку в печени белка, связывающего ИФР-1 (ИФРСБ-1), и глобулина, связывающего половые гормоны. Это приводит к увеличению свободной фракции ИФР-1. Инсулин и ИФР-1 повышают чувствительность ретикулярной зоны коры надпочечников к АКТГ, активируют цитохром

Высокие концентрации андрогенов нарушают обратную связь в гипоталамо-гипофизарной-гонадной системе, повышая соотношение ЛГ/ФСГ. Высокий уровень ЛГ стимулирует продукцию андрогенов клетками теки в яичниках.

Витамин Д и преждевременное адренархе

Отмечены более низкие уровни 25(ОН)D (25-гидроксикальциферола) у детей с ПА по сравнению с группой контроля. Пациенты с ПА и дефицитом витамина Д (уровень 25(ОН)D < 20 нг/мл) имели более высокий индекс ИР по сравнению с детьми с ПА и нормальным содержанием 25(ОН)D в крови.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

ПА у девочек связано с риском развития метаболического синдрома (ожирение, высокое процентное содержание жировой ткани, висцеральный тип отложения жировой ткани, дислипидемия, гиперинсулинемия, ИР) и нарушений репродуктивной функции в подростковом возрасте (СПКЯ, гирсутизм, нарушение менструального цикла).

ПА как фактор риска метаболических нарушений у девочек

У детей с ПА часто ИМТ достоверно выше, чем у ровесников. Выявлено более высокое процентное содержание жировой ткани в организме, большие показатели окружности талии и отношения окружности талии и бедер у девочек с ПА по сравнению со сверстницами, имеющими сопоставимое значение ИМТ.

Преобладание висцерального типа отложения жира увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. У девочек с ПА отмечен провоспалительный характер профиля цитокинов (высокие уровни фактора некроза опухолей-альфа, интерлейкина-8, С-реактивного белка, ингибитора активатора плазминогена-1) в сравнении с детьми без ПА, сопоставимыми по ИМТ. Частота ИР среди девочек с ПА по результатам различных исследований варьирует от 10,2% до 58%.

ПА и синдром поликистозных яичников

Согласно данным исследований девочки с ПА являются группой риска по формированию СПКЯ (45%), гирсутизма, нарушению менструального цикла в подростковом возрасте. СПКЯ является наиболее распространенной формой нормогонадотропной недостаточности яичников, гиперандрогенемии и ановуляторного бесплодия. Одной из вероятных причин данной патологии является нарушение фолликулогенеза, задержкой фолликулов на стадии малых и больших антральных при сохранении числа примордиальных,

отсутствием инициации доминантного фолликула и, как следствие, нарушением процессов овуляции, клинически проявляющимся опсо- и аменореей, гирсутизмом, угревой сыпью; изменением размера, формы и структуры яичников в виде их поликистозной трансформации.

ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ АДРЕНАРХЕ

Обследование девочки ПА включает сбор анамнеза и анализ объективных данных с оценкой степени вирилизации, скорости роста, костного возраста; лабораторную диагностику; инструментальные исследования проведение по показаниям супрессивного теста с дексаметазоном, АКТГ-стимуляционного теста, молекулярно-генетические исследования и консультации специалистов.

В анамнез включаются: масса и рост при рождении; срок гестации характер вскармливания на первом году жизни; наследственный анамнез по ожирению/ СД 2-го типа/сердечно-сосудистым заболеваниям/ ПА, нарушений репродуктивного здоровья; динамика роста; возраст появления лобкового и/или подмышечного оволосения; прием медикаментов (андрогенов, анаболических стероидов)

В необходимые для *обследования объективные данные* входят: рост, масса, SDS ИМТ, измерение АД, наличие вирилизации, стрий, фолликулярного кератоза, черного акантоза, андрогензависимой дермопатии, гирсутизма, акне, стадия полового развития, степень увеличения щитовидной железы.

Лабораторная диагностика включает биохимический анализ крови с глюкозой, липидограммой крови и ферментами печени, гормональные исследования (по показаниям) (кортизол, ДГЭАС, 17-гидроксипрогестерон, секс-связывающий глобулин, тестостерон общий/свободный, андростендион, АКТГ, витамин Д, инсулин, ИФР-1, антимюллеров гормон).

Инструментальные исследования проводятся по показаниям:

- ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, надпочечников;
- денситометрия костной ткани, исследование композиционного состава тела методом двойной рентгеновской абсорбциометрии;
- КТ надпочечников;
- МРТ органов малого таза;
- рентгенография кистей рук и запястья.

Молекулярно-генетические исследования (по показаниям) включают определение кариотипа, анализ частот полиморфных аллелей генов

андрогенового рецептора (AR) и рецептора АКТГ ((MC2R)), гена CYP21A2 (при подозрении на врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН)).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Идиопатическое адренархе является диагнозом исключения. Перечень заболеваний, требующих исключения при постановке диагноза ПА, отражен в таблице 1.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся ранним повышением уровня андрогенов

Группы состояний	Критерии	Причины
Преждевременное адренархе	Лабораторно подтвержденное повышение для пола и возраста уровня андрогенов. Клинические проявления андрогенизации: пубархе, сальность волос и кожи, «взрослый» запах пота у девочек младше 8 лет. Отсутствие других признаков полового созревания (молочных желез)	1. идиопатическое ПА 2. АКТГ-зависимая стимуляция продукции андрогенов в надпочечниках: 2.1 ВДКН (недостаточность 21-гидроксилазы; 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (ГСД), 3 β -ГСД2); 2.2 болезнь Кушинга; 2.3 резистентность к глюкокортикоидам; 2.4 повышенная инактивация кортизола (вследствие дефекта глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы); 2.5 недостаточность сульфатирования ДГЭА (дефект SULT2A1, фосфоаденозинфосфосульфата2); 3. вирилизирующие опухоли гонад и надпочечников 4. прием половых стероидов
Ложное преждевременное половое развитие	Появление признаков полового развития у девочек младше 8 лет. Допубертатный уровень повышения концентрации ЛГ при стимуляционной пробе с аналогом гонадолиберина	1. гонадотропинсекретирующие опухоли 2. автономная гонадная дисфункция: 2.1 синдром Мак-Кьюна-Олбрайта 2.2 семейный тестотоксикоз 3. вирилизирующие опухоли гонад и надпочечников 4. прием половых стероидов



Рис. 5. Алгоритм диагностики ППР у девочек с изолированным появлением полового оволосения (адренархе).

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время считается, что идиопатическое ПА не требует специального лечения. У детей с избытком массы тела, ожирением, ИР, черным акантозом, выраженной вирилизацией рекомендуется тщательный сбор семейного анамнеза по сахарному диабету 2 типа и метаболическому синдрому, проведение перорального глюкозотолерантного теста, определение индекса ИР. Необходимо мотивировать пациентов на модификацию образа жизни: «средиземноморский» тип питания, физическую активность.

Ранее в ряде работ обсуждалось раннее назначение препаратов метформина девочкам с ПА для профилактики развития гиперандрогении, гирсутизма, СПКЯ. На сегодняшний день подходы к назначению метформина у детей с ПА не отличаются от остальных пациентов.

Литература

1. Oberfield S.E, Sopher A.B., Gerken A. T. Approach to the Girl with Early Onset of Pubic Hair. J Clin Endocrinol Metab. - 2011; 96(6): 1610–1622.

2. Auchus R.J. Adrenarche - Physiology, Biochemistry and Human Disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2004; 60 (3): 288-296.
3. Auchus R.J. Adrenarche - Physiology, Biochemistry and Human Disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2004; 60 (3): 288-296.
4. Hanley NA, Rainey WE, Wilson DI. Expression profiles of SF-1, DAX1, and CYP17 in the human fetal adrenal gland: potential interactions in gene regulation. *Mol Endocrinol*.- 2001; 15:57–68.
5. Holinka CF, Diczfalusy E, Coelingh HJ. Estetrol: a unique steroid in human pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. - 2008; 110:138–143
6. Ishimoto H. Development and Function of the Human Fetal Adrenal Cortex: A Key Component in the Feto-Placental Unit *Endocr Rev*. - 2011; 32(3): 317–355.
7. Nakamura Y., Gang H. X, Suzuki T. Adrenal changes associated with adrenarche *Rev Endocr Metab Disord*. 2009r; 10(1): 19–26.
8. Auchus R.J. The Physiology and Biochemistry of Adrenarche. *Endocr Dev*. – 2011; 20: 20–27.
9. Talbot N.B., Butler A.M., Berman R.A., Excretion of 17-ketosteroids by normal and abnormal children. *Am J Dis Child*. – 1943; 65: 364-375.
10. Silverman S.H., Migeon C., Wilkins L. Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development; premature pubarche, a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics*. – 1952; 10: 426-32.
11. Idkowiak J., Lavery G.G. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol*. - 2011;165(2): 189-207.
12. Zukauskaitė S., Lasiene D., Lasas L., Onset of breast and pubic hair Premature adrenarche. *Arch Dis Child*. – 2005; 90: 932-6.
13. Rosenfield R.L., Lipton R.B. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*. – 2009;123: 84-8.
14. Weber A., Clark A.J., Perry L.A. Diminished adrenal androgen secretion in familial glucocorticoid deficiency implicates a significant role for ACTH in the induction of adrenarche. *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 1997; 46: 431-7.
15. Parker LN. Adrenarche. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991;20:71–83.
16. Rege J., Rainey W. The Steroid Metabolome of Adrenarche. *J Endocrinol*. 2012; 214(2): 133–143.
17. Beishuizen A., Lambertus G Thijs L.G. Vermes I. .Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? *Crit . Care*. 2002; 6(5): 434–438.
18. Slawik M, Reisch N. Characterization of an adrenocorticotropin (ACTH) receptor promoter polymorphism leading to decreased adrenal responsiveness to ACTH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(7): 3131-7.
19. Lappalainen S., Utriainen P. ACTH receptor promoter polymorphism associates with severity of premature adrenarche and modulates hypothalamo-pituitary-adrenal axis in children. *Pediatr Res*. 2008; 63 (4):410-4.

20. White PC, Rogoff D, McMillan D.R. Hexose 6-phosphate dehydrogenase (H6PD) and corticosteroid metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* -2007; 265: 89-92.
21. Zhang L. Z, Rodriguez H. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarache and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci.* - 1995; 92(23): 10619–10623.
22. Tee M.K., Miller W.L. Phosphorylation of Human Cytochrome P450c17 by p38 α Selectively Increases 17,20- Lyase Activity and Androgen Biosynthesis *J Biol Chem.* - 2013; 288(33): 23903–23913.
23. Turcu A. Adrenal androgens and androgen precursors-definition, synthesis, regulation and physiologic actions. *Compr Physiol.* - 2014; 4(4): 1369-81.
24. Topor L.S., Asai M., Dunn J. Cortisol stimulates secretion of dehydroepiandrosterone in human adrenocortical cells through inhibition of 3 β HSD2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: E31–39.
25. Thomas J. L. Regulation of Human 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 by Adrenal Corticosteroids and Product-Feedback by Androstenedione in Human Adrenarache. *J Pharmacol Exp Ther,* 2014; 352 (1): 67-76.
26. Hammer F., Subtil S., Lux P. No evidence for hepatic conversion of dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate to DHEA: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3600-5.
27. Fuda H. Characterization and expression of bifunctional 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulphate synthase isoforms. *Biochem J* 2002 365 497-504.
28. Strott C.A. Sulfonation and molecular action. *Endocr Rev.* 2002; 23: 703-32.
29. Utriainen P, Laakso S, Jääskeläinen J. Polymorphism of POR, SULT2A1 and HSD11B1 in children with premature adrenarache. *Metabolism* 2012; 61: 1215-19.
30. Roldan M.B., White C., Witchel S.F. Association of the GAA1013-->GAG polymorphism of the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R) gene with premature pubarache. *Fertil Steril.* 2007; 88(2):410-7.
31. Lappalainen S., Utriainen P., Kuulasmaa T. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in children with premature adrenarache. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;93(4): 1304-9.
32. Gao W., Bohl, C.E., Dalton J.T. Chemistry and Structural Biology of Androgen Receptor *Chem Rev.* 2005; 105(9): 3352–3370.
33. Oettel M. Testosterone metabolism, dose-response relationships and receptor polymorphisms: pharmacological/toxicological considerations on benefits versus risks of testosterone therapy in men. *Aging Male.* 2003;6(4):230-56.
34. Lappalainen S., Utriainen P., Kuulasmaa T. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in children with premature adrenarache. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(4): 1304-9.
35. Sopher A.B., Thornton J.C., Silfen M.E. Prepubertal girls with premature adrenarache have greater bone mineral content and density than controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5269-5272.
36. Utriainen P., Jääskeläinen J. Blood erythrocyte and hemoglobin concentrations in premature adrenarache. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 87-91.

37. Nguyen T., McCracken J.T., Ducharme S. Interactive Effects of Dehydroepiandrosterone and Testosterone on Cortical Thickness during Early Brain Development. *J Neurosci.* 26; 33 (26): 10840-8.
38. Oberfield S. E. Sopher A. B. Gerken A. T. Approach to the Girl with Early Onset of Pubic Hair. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(6): 1610–1622.
39. Oppenheimer E. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 614-8.
40. Utriainen P., Laakso S., Liimatta J. Premature Adrenarche - A Common Condition with Variable Presentation. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 221-231.
41. Ibanez L., Ong K. Fat distribution in nonobese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 58: 372-9.
42. Mathieu P, Lemieux I, Despres JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther.* – 2010; 87: 407-16.
43. Livadas S. Elevated coagulation and inflammatory markers in adolescents with a history of premature adrenarche. *Metabolism.* – 2009; 58: 576-81.
44. Utriainen P, Jääskeläinen J. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(11): 4282-5.
45. Akina O., Döğera E., Bidecia A. Vitamin D Insufficiency is Related to Premature Adrenarche. *ESPE Abstracts.* - 2016; 86: P-P2-70.
46. Ibanez L, Potau N, Virdis R Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* – 1993; 76: 1599-603.
47. Mathew RP, Najjar JL, Lorenz RA. Premature pubarche in girls is Premature adrenarche is associated with functional adrenal but not ovarian hyperandrogenism. *J Pediatr.* - 2002; 141: 91-8.
48. Rojas J. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth *Int J Reprod Med.* 2014: 719050.
49. Meas T., Chevenne D., Thibaud E.: Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 101-106.
50. Ibáñez L., Lopez-Bermejo A., Diaz M. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1262-E1267.