

Pubertetens normala åldersvariationer och sekulära trender för pubertetsutveckling

Lars Hagenäs¹

*Barnendokrinologiska Enheten, Astrid Lindgrens Barnklinik,
Karolinska Sjukhuset, Stockholm, Sverige*

I likhet med tillväxttempo och kroppslängd är också ålder och tempo för pubertetsutveckling beroende av omgivningsfaktorer; främst nutritionsförhållanden men även psykisk och somatisk stress. Trenden i Europa för pubertetsutveckling har varit tydlig under de senaste två hundra åren. Mellan tidigt 1800-tal och mitten av nittonhundratalet har åldern för menarche sjunkit från 15-17 år till 13-13,5 år (1). Omgivningsfaktorer och socioekonomiska förhållanden har således stor betydelse vilket också ses i olikheter för pubertetsstart mellan olika populationer. Inom en population är emellertid genetiska faktorer dominerande för variabiliteten av pubertetsåldrar. Man har beräknat att 74 % av variansen beror på genetik och 26 % på omgivning (2).

Bakgrundsfaktorer för människans pubertet

Åldrar för pubertetsstart – normala variationer

Den genomsnittliga åldern för pubertetsstart i

1: Korrespondans till:
Docent Lars Hagenäs
Barnendokrinologiska Enheten
Astrid Lindgrens Barnklinik
Karolinska Sjukhuset
S-171 76 Stockholm
Sverige

E-post: lars.hagenas@ki.se

norra Europa är enligt moderna studier omkring 10,7-11,2 år för flickor och 11,5 år för pojkar, dvs cirka ett års tidsskillnad. Detta gäller de yttre pubertetstecknen. Om man istället räknar från ålder för ökning av tillväxthastighet så ökar könsskillnaden till knappt två år. Tanners klassiska pubertetsstudie visade att "take off" för tillväxthastighet genomsnittligt var 10,3 år för flickor och 12,0 år för pojkar (Figur 1) (3,4). En SD för ålder för både pubertetsstart och menarche brukar anges som

Denna studie från tidigt 1960 tal omfattar 55 pojkar och 35 flickor från lägre socioekonomiska förhållanden i ett institutionsboende utanför London. Pubertetsstarten för flickor, dvs B2, låg genomsnittligt vid 11,2 år (SD 0,9 år) och P2 vid 11,6 år (SD 1,0 år) samt menarche vid 13,2 år (SD 1,0 år). För pojkar uppträdde stadium G2 vid 11,4 år (SD 0,7 år), P2 vid 13,1 år (SD 0,9 år).

Barnen mättes halvårsvis men från starten av puberteten var tredje månad. Alla mätningar utfördes av samma person. Take off för tillväxthastighet var genomsnittligt 10,3 år för flickor och 12,0 år för pojkar. Totala genomsnittliga pubertetstillväxten från take off i tillväxthastighet fram till slutlängd var 28 cm för pojkar och 25 cm för flickor, vardera med en SD på 4 cm. Range var, för pojkar 21-36 cm och för flickor 17-33 cm.

Figur 1

Faktarute: Tanners klassiska pubertetsstudie (3).

ett år vilket betyder att ± 2 SD motsvarar ett fyra-årsintervall omkring respektive median.

I utvecklingsländer med stora socioekonomiska skillnader är spridningen av pubertetsåldrar större och variabiliteten för pubertetsåldrar är större i underprivilegerade grupper jämfört med privilegerade grupper. Ett mått på spridningen omkring medel är variationskoefficienten (CV) vilken beräknas som hur mycket, uttryckt i procent, som en standardavvikelse utgör av medelvärdet. Som ett exempel kan nämnas att CV för menarkeålder är 11,6 % för flickor från underprivilegerade grupper i Cameroon jämfört med 8,2 % från privilegerade grupper i samma land (från 8).

I klinisk praxis brukar åldersgränserna för pubertas praecox definieras som före åtta års ålder för flickor och nio år för pojkar även om pubertetsstarten måste bedömmas individuellt, i relation till pubertetsåldrarna i familjen. Detta gäller även för pubertas tarda som brukar definieras som testikelvolym mindre än fyra mL vid 14 års ålder för pojkar och avsaknad av gonadpubertet dvs bröstutveckling vid 13 års ålder för flickor.

Gonadaxeln styrs av GnRH-neuronaktiviteten

Förståelsen av pubertetsstarten mekanismer är beroende av förståelsen för den centrala styrningen av GnRH-neuronen. Sekretionen av GnRH till det hypofysära portakretsloppet sker pulsatilt med ett intervall av 60 till 90 minuter. Denna intermittenta stimulering av hypofysens gonadotroper är nödvändig för gonadaxelns normala funktion. Vid kontinuerlig stimulering, t.ex. vid GnRH-agonistbehandling i depotpreparation, nedregleras gonadotropinsekretionen och gonadernas steroid- och könscellsproduktion avstannar.

Gonadaxeln är aktiv också initialt postnalt

Under graviditeten är fosterhjärnan exponerad för mycket höga nivåer av placentärt producerade östrogener. Vid partus bryts denna exponering abrupt vilket kan ha betydelse för den postnatale aktivering av gonadaxeln som är tydlig hos båda könen. Aktiveringen medför hos pojkarna ökade LH-nivåer och nära pubertala nivåer av testosteron under en kortare period. Maximala nivåer kan mätas vid tre månaders ålder med normalområdet 0,6 – 7,6 nM (2,5 till 97,5 percentilen; n=598) (5). Trots dessa nivåer ser man föga androgentecken i status. Det är uppenbart att målorganen för androgener ännu inte har mognat.

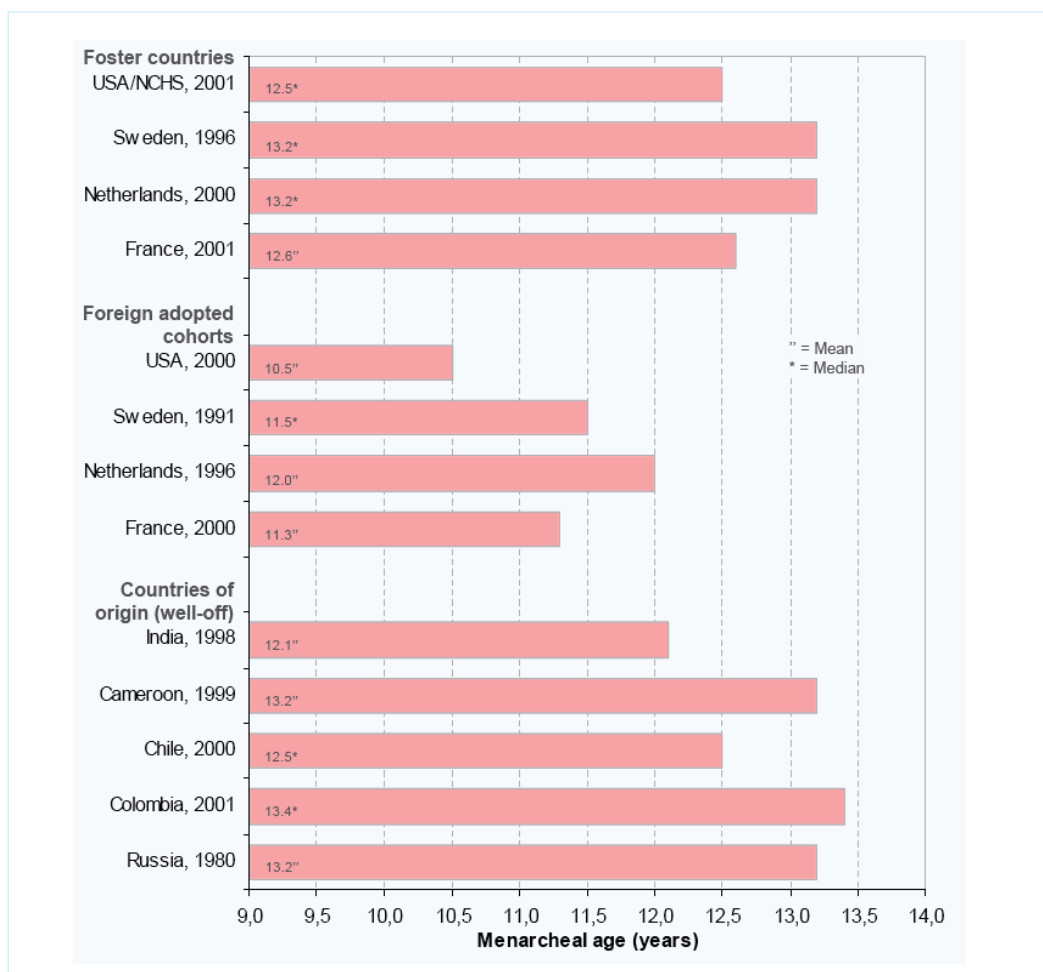
Först vid sex månaders ålder brukar testosteron-nivåerna i cirkulationen vara helt låga. Hos flickor ses också en aktivering av gonadotropinnivåerna men med en FSH-dominans. FSH-stegringen orsakar sannolikt den prematura telarche som kan utvecklas hos en del flickor under de första levnadsåren. De ökade FSH-nivåerna kan synas upp till fyraårsåldern hos flickor som därigenom har en längre period av aktiv gonadaxel än pojkarna.

Sexuell dimorfism för "pubertetsbromsen"

Hos båda könen är alltså hypotalamus-hypofysgonadaxeln aktiv under en period postnalt innan centrala mekanismer blockerar GnRH-neuronens aktivitet. Blockeringen kommer tidigare och är mer uttalad hos pojkarna vilket också visar sig i en senare pubertetsstart jämfört med flickorna. Mekanismerna för denna "broms" är oklara även om neuropeptiden kisspeptin och aktivering av dess receptorer GPR54 på GnRH neuronerna tycks vara centrala för den egentliga pubertetsstarten. Könsskillnaden i bromsens styrka visar sig också i att den absoluta majoriteten barn med förtidig pubertet är flickor medan försenad pubertet är ett signifikant kliniskt problem bland pojkarna. Till skillnad från pojkarna finns för flickorna sannolikt en lågradig aktivitet av gonadaxeln under hela den prepubertala perioden (6). Frisch och Revelle föreslog 1971 att pubertetsstarten var kopplad till en viss kritisk kroppsmassa och att normala menstruationer kräver att minst 22 % av kroppsmassan är fett (7). På en individuell nivå är dock variationerna för sambandet kroppssammansättning och pubertet betydande även om många studier kan visa att både obesa flickor och pojkar kommer tidigare in i puberteten (8).

Pubertetsstart

Den egentliga puberteten startar då ökande sekretionspulser av gonadotropiner stimulerar steroidproduktionen från testiklar och ovarier i sådan grad att yttre pubertetstecken uppträder och tillväxthastigheten ökar. Som pubertetsstart brukar konventionellt räknas en testikelvolym av 4 mL eller större även om man ofta kan mäta ökade nattliga nivåer av testosteron redan vid 3 mL volym. Ökande tillväxthastighet kommer för pojkarna genomsnittligt först vid testikelvolym av 6-7 mL. För flickorna räknas pubertetsstarten som bröstutveckling stadium B2. Ökningen av tillväxt-



Figur 2
Genomsnittliga menarcheåldrar för internationellt adopterade flickor till olika länder jämfört med menarcheåldrar i adoptivländer och ursprungländerna (8).

hastigheten inträffar parallellt med, eller något tidigare än starten av brösttillväxten.

Förtidig pubertetsutveckling hos adopterade barn

Förtidig pubertetsutveckling hos flickor adopterade från utvecklingsländer beskrevs redan 1981 och därefter i fler studier (8). Figur 2 visar en sammanställning av menarcheåldrar för adopterade flickor från National Center for Health Statistics i USA.

En dansk registerstudie av alla barn med diagnosen pubertas praecox under perioden 1994 till

2001 fann att totalt 577 flickor och 78 pojkar (dvs 12 % var pojkar) fick diagnosen pubertas praecox (9). De barn som registrerats som adopterade hade tio till tjugo gånger ökad risk för pubertas praecox jämfört med danska barn och risken var mest ökad för de från Sydamerika, Indien och andra delar av Asien med undantag av Korea. Barn som var äldre vid adoptionen hade högre risk än de yngsta barnen. De som adopterats från Västeuropa, USA eller Grönland hade däremot inte någon förhöjd risk jämfört med danska barn. Sammantaget är kohorterna från de olika adoptionsländerna små och data är därför osäkra.

Sekulära trender för pubertet – ofta data grundade på uppgifter om menarcheålder

Observationer omgivningsförhållandenas inverkan på könsmognaden gjordes redan i Quarinius reseberättelse från 1610 i nuvarande Österrike och citerat av Tanner:

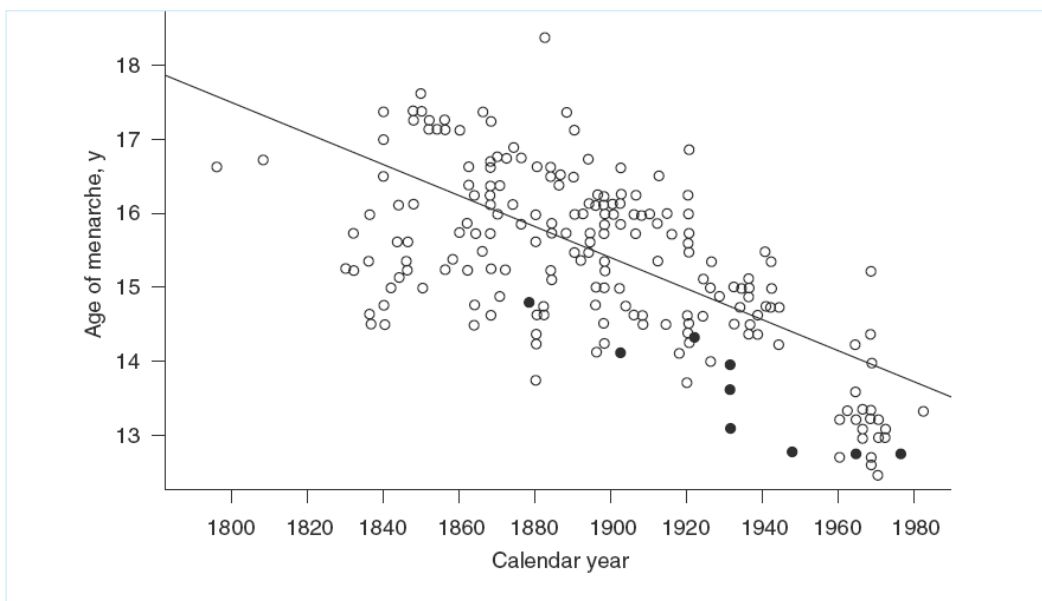
The peasant girls in this landschaft in general menstruate much later than the daughters of the townfolk or the aristocracy, and seldom before their seventeenth, eighteenth or even twentieth year. For this reason they also live much longer than the townfolk and aristocratic children and do not become old so early. The townfolk have usually borne several children before the peasant girls have yet menstruated. The cause seems to be that the inhabitants of the town consume more fat food and drink and so their bodies become soft, weak and fat and come early to menstruation in the same way as a tree which one waters too early produces earlier but less well-formed fruit than another. (10)

Tanner noterar också att i Manchester, England “educated ladies” sades ha menarche vid 14,6 års ålder jämfört med 15,7 år för “working women” men att menarcheåldern minskat till omkring 13,0 år för båda grupperna på 1960-talet.

Det existerar ett stort antal uppgifter om menarcheåldrar i olika populationer och också om skillnader beroende av socioekonomiska förhållanden. Som exempel från socioekonomiskt underprivilegierade förhållanden kan nämnas menarchedata från Rwanda 1957 med Tutsifolkets 15,5 år jämfört med Hutuer 17,1 år. Från Nya Guinea 1964 med Bundifolket i högländerna 18,8 år jämfört med Megiarfolket vid kusten på 15,6 år. Från Indien 1960 för Madras stadsbefolkning med 12,8 år och landsbygdsbefolkning 14,2 år (10).

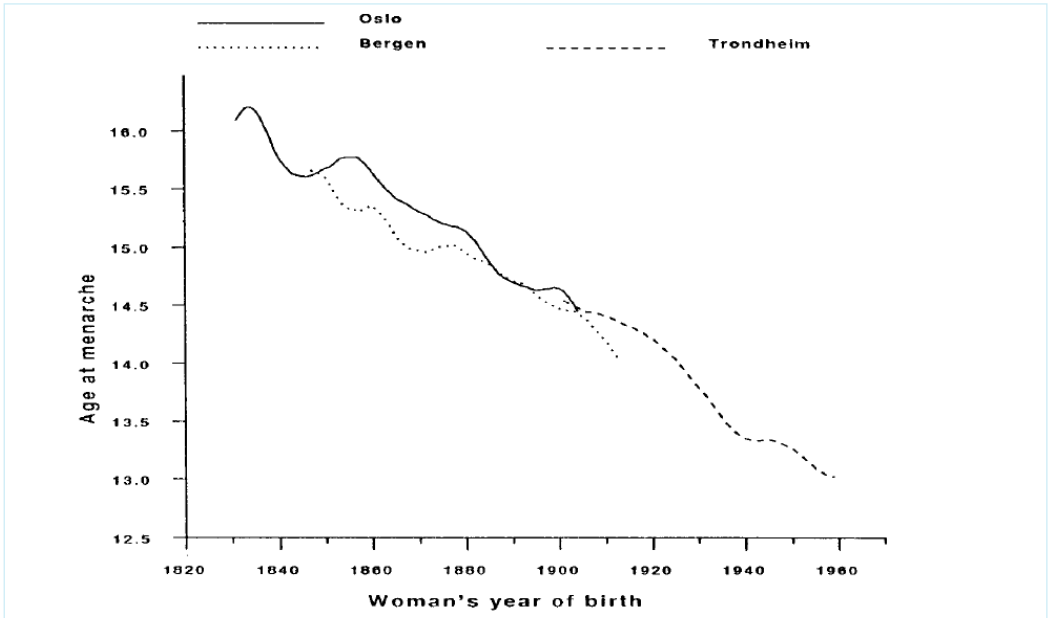
Exempel på nationella trender i pubertetsålder

Den sekulära trend för pubertetsutveckling som kan påvisas under de senaste två hundra åren i Europa grundar sig således till största delen på ålder för menarche (Figur 3). Systematiska uppteckningar om menarcheåldrar existerar t.ex. från Norge där data från Oslo vid mitten av artonhundratalet påvisar en genomsnittlig menarche-



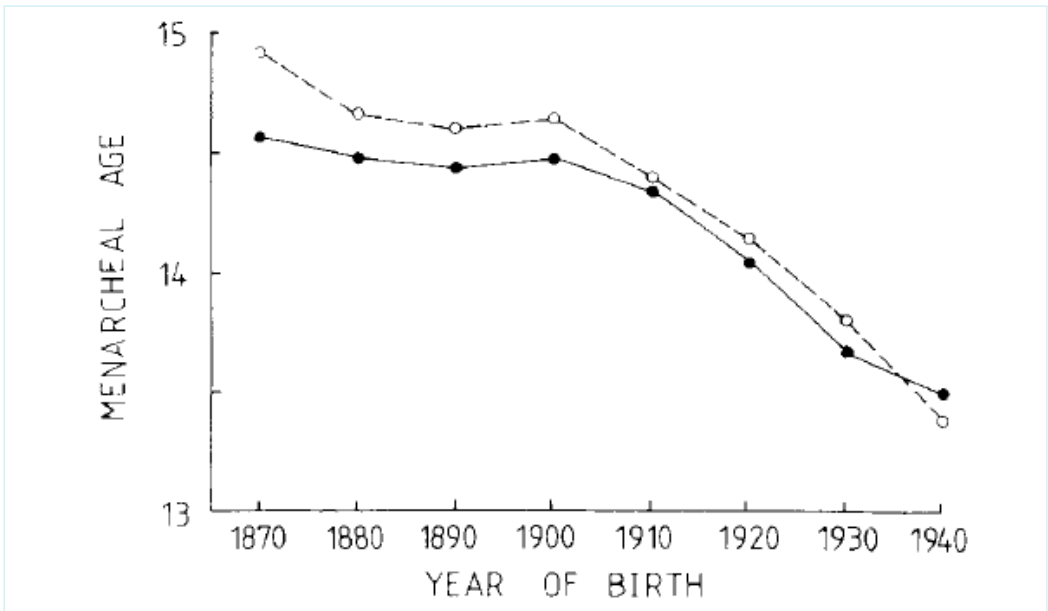
Figur 3

Genomsnittliga menarcheåldrar i Europa och USA uttryckt per kalenderår mellan 1790 och 1980. Data från Europa inkluderar England, Frankrike, Tyskland, Holland, Danmark, Finland, Norge, Sverige, Belgien, Tjeckoslovakien, Ungern, Italien, Polen, Rumänien, Ryssland, Spanien och Schweiz. Data från USA är inte inkluderade i regressionslinjen (1).



Figur 4

Menarcheåldrar för kvinnor födda efter 1830 från tre kvinnokliniker i respektive Oslo, Bergen och Trondheim (n=9050). Som exempel kan nämnas menarcheålder i Oslo för kvinnor födda 1855 15,8 år med SD 2,2 år och i Trondheim för kvinnor födda 100 år senare 1955 med menarcheålder 13,3 år med SD 1,1 år (12).



Figur 5

Sekulära trender för menarche för två olika socioekonomiska grupper (socialkategori I+II (fyllda symboler) jämfört med III+IV) av kvinnor från Oslo födda mellan 1870 och 1940. Varje symbol representerar genomsnittet för minst 100 individer. Man ser ett kontinuerligt fall i menarcheålder, accelererande efter år 1900 (11).

ålder omkring 16 år för flickor från lägre socialklasser (11). En större undersökning av menarcheåldrar från de tre största städerna i Norge för kvinnor födda mellan 1830 och 1960 (n=9050) påvisar en sekulär trend under denna period från omkring 16 års ålder till strax över 13 års ålder (12). Man kunde också påvisa, i likhet med många andra studier, högre menarcheåldrar för flickor från omgivande landsbygd. Sänkningen i menarcheåldrar har dock avstannat på ett medel av 13,3 år för kvinnor födda efter 1940 (Figur 4 och 5).

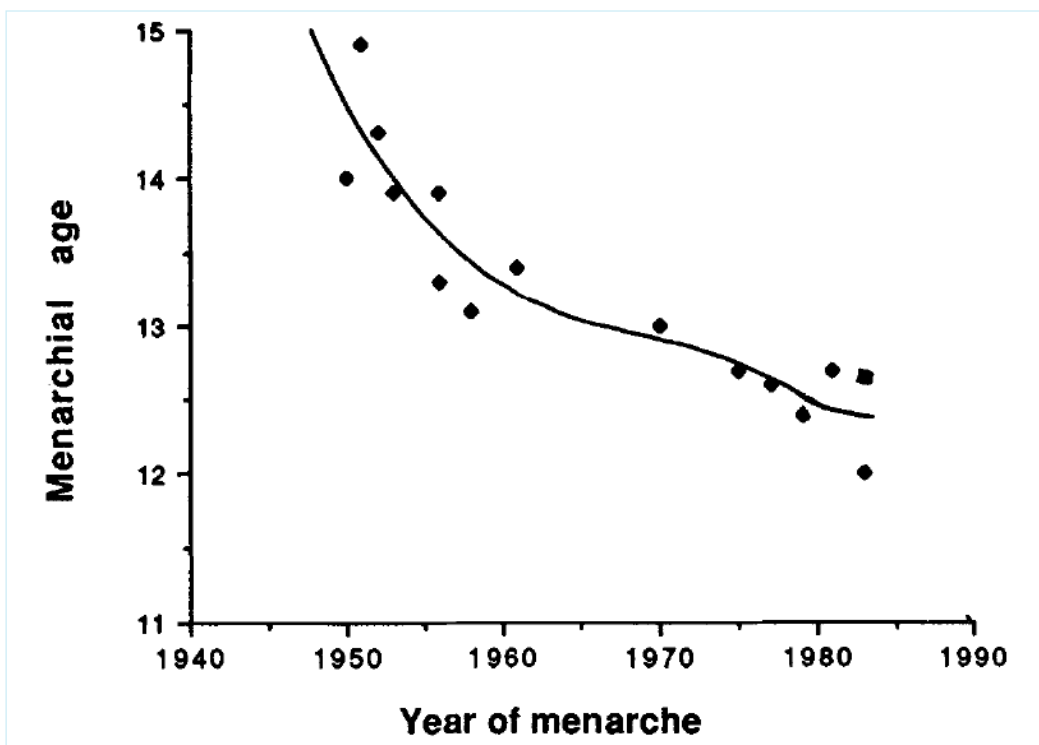
Fortfarande kan man observera omfattande pubertetstrender i områden med snabb socioekonomisk utveckling. T.ex redovisar Malina et al. en kraftig trend för pubertetsutveckling i ett fattigt område i södra Mexico. Menarcheåldern sjönk under perioden 1975 till 2000 från 14,8 år till 13,0 år (13).

Förändringen av Japanska flickors menarcheåldrar mellan 1950 och 1983 har sammanställts på basen av 14 retrospektiva studier som representerar omkring 17.000 individer (14). Figur 6

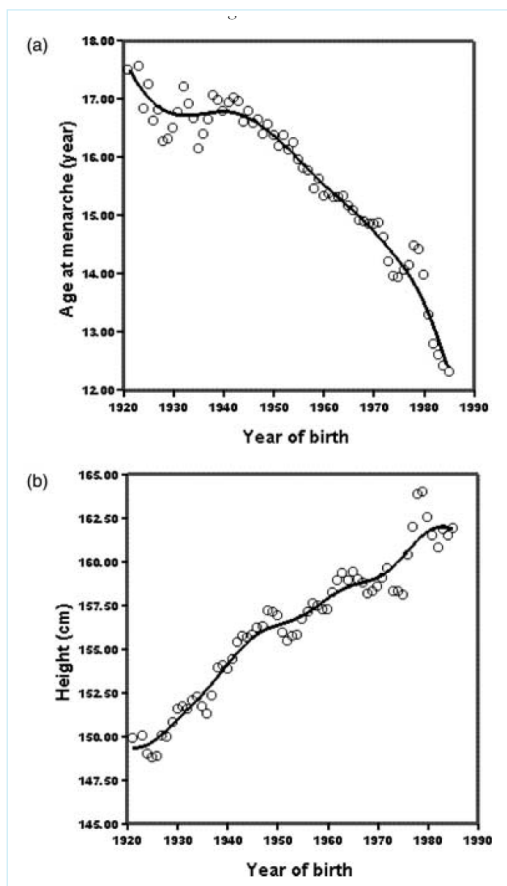
visar den sekulära trenden för menarcheålder per årskategori. Det är intressant att notera avsaknad av tydlig koppling mellan menarcheålder och kroppsstorlek i denna studie. Författarna redovisar menarcheåldrar enbart i en figur men konkluderar att åldersförändringen under tidsperioden uppgår till mer än sex månader per dekad.

Från Sydkorea redovisas en sammanställning av menarcheålder för 1061 kvinnor födda mellan åren 1920 till 1986 (Figur 7). Under denna 67-årsperiod sänktes menarcheåldern från 16,8 (SD 1,7) år till 12,7 (SD 1,2) år samtidigt som kroppslängden ökade från 149 till 161 cm (Figur 7). Längden var dock mätt vid studietillfället och tar inte hänsyn till eventuell minskad längd med stigande ålder hos den enskilda individen (15).

En intressant studie från Hong Kong rapporterar pubertetsåldrar för 3799 kinesiska flickor över 6 års ålder (16). De jämför data från 1993 med dem från 1963 under vilken period den ekonomiska tillväxten tillhörde de högsta i Asien. Detta avspeglas t.ex. i spädbarnsdödligheten



Figur 6
Sekulär utveckling av menarcheåldrar för Japanska flickor under perioden 1950-1983. Data från 17 studier representerande totalt cirka 17.000 individer från hela Japan (14).



Figur 7
Sekulär trend för menarcheålder och längd för kvinnor från Sydkorea födda mellan 1920 och 1986 ($n=947$). Varje symbol representerar ett medel för varje år (15).

Tabell 1

Karakteristika för tillväxt och pubertetsutveckling för grupper av flickor som startar puberteten vid olika åldrar, från 8 till 13 års ålder (totalt $n=148$). Notera att t.ex. tiden från pubertetsstart till menarche samt den totala pubertetstillväxten är starkt beroende av ålder för pubertetsstart (18).

Age at onset of puberty (n)	8 y (32)	10 y (37)	11 y (47)	12 y (19)	13 y (13)	ANOVA (p)
Height at pubertal onset (cm)	129.5 ± 1.4	139.5 ± 5.7	142.4 ± 5.3	146.3 ± 6.2	149.9 ± 6.1	<0.001
Z-score (height at pubertal onset)	0.60	0.47	-0.01	-0.33	-0.60	
Increase in height at puberty (cm)	31.1 ± 3.5	22.9 ± 3.6	19.3 ± 2.6	16.3 ± 2.7	14.0 ± 2.8	<0.001
Duration of pubertal growth (y)	5.4 ± 0.7	4.8 ± 0.7	3.9 ± 0.7	3.3 ± 0.6	2.8 ± 0.7	<0.001
Menarche age (y)	10.9 ± 1.0	12.3 ± 0.1	12.8 ± 0.1	13.4 ± 0.1	13.7 ± 0.1	<0.001
Time to menarche (y)	3.2 ± 0.9	2.3 ± 0.1	1.8 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.6 ± 0.1	<0.001
Target height (cm)	156.0 ± 5.4	157.5 ± 4.5	158.7 ± 5.3	156.7 ± 5.8	156.9 ± 3.8	n.s.
Adult height (cm)	160.9 ± 5.4 ^a	161.5 ± 6.3 ^a	162.2 ± 5.3 ^a	162.9 ± 5.8 ^a	164.0 ± 4.3 ^a	n.s.
Z-score (final height)	-0.07	0.03	0.15	0.28	0.47	

^a t -test (target height–adult height), $p < 0.01$; n.s.: not significant.

som minskade från 44 promille till 4,7 promille – bland de lägsta i världen. Stadium B2 inträffade 1993 genomsnittligt vid 9,8 års ålder (SD 1,3 år) jämfört med 10,7 års ålder (SD 1,2 år) trettio år tidigare. Ålder för stadium P2 sjönk till 11,6 år från 12,4 år. Menarcheåldern avancerade nedåt i åldrarna 0,5 år från 12,9 år till 12,4 år och den vuxna längden ökade med 2,7 cm till 158,1 cm för flickor. Man kunde inte påvisa några skillnader mellan hög, medel eller låg socioekonomisk socioekonomisk klass när det gällde menarche-ålder. Denna tvärsnittsstudie antyder således att puberteten kommer något tidigare men att tempot blivit långsammare med mer utdraget förlopp från pubertetsstart till menarche.

Pubertetsutvecklingens tempo är beroende av ålder för pubertetsstart

Hastigheten för hela pubertetsutvecklingen är liksom pubertetstillväxtens storlek tydligt beroende av ålder för pubertetsstart. En longitudinell studie av 307 grekiska skolflickor med avseende på pubertetsstadier och tillväxt visar att tiden från pubertetsstart (B2) till PHV (peak height velocity) var längre – genomsnittligt 1,6 år för de med tidig pubertet jämfört med 0,9 år för de med sen pubertet. Däremot var det ingen skillnad i tiden från PHV till menarche och inte heller i vuxenlängd för flickor med olika ålder för pubertetsstart (17).

Liknande data visas i en longitudinell studie från Spanien där 148 flickor med pubertetsstart vid 8, 10, 11, 12 eller 13 års ålder jämförs med avseende på bl.a. tid till menarche och total pub-

ertetstillväxt. För de med pubertetsstart vid 8 års ålder var tiden till menarche $3,2 \pm 0,9$ år (mean; SEM) och totala pubertetsstillväxten $31,1 \pm 3,5$ cm jämfört med $0,6 \pm 0,1$ år och $14,0 \pm 2,8$ cm för de med pubertetsstart vid 13 års ålder. Liksom för den ovan nämnda studien fanns ingen signifikant skillnad i slutlängd mellan grupperna med olika pubertetsstartåldrar, Tabell 1 (18).

Olikheter i ålder för pubertetsstart kompenseras alltså med avseende på tempo för pubertetsutveckling och storleken på pubertetsstillväxten. Ett långsammare tempo i pubertetsutvecklingen ses t.ex. i Herman-Giddens studie (PROS, vide infra) som visar markant tidigare pubertetsstart för svarta och vita flickor i USA jämfört med tidigare studier men med relativt oförändrade menarcheåldrar (19).

Moderna studier om pubertetsåldrar hos flickor

Genomsnittlig ålder för pubertetsstart för flickor i norra Europa är numera 10,7-11,2 år och för menarche 13,1-13,5 år (8). Nyare holländska och danska data talar för att den sekulära trenden i dessa länder har stannat upp sedan några decennier. Detta samtidigt som den positiva sekulära trenden fortsatt för längd och BMI.

Danmarks senaste populationsundersökning med tvärsnittsdata från 1991-1993 för 1100 flickor mellan 6 och 20 års ålder (26) visar pubertetsstart vid 10,9 år (± 2 SD 8,7-13,1 år) och menarche vid 13,4 år (± 2 SD 11,2-15,7 år). I Sverige saknas tillräckliga data rörande eventuell aktuell pubertets-trend. Två små lokala pubertetsstudier utförda i Stockholm 1970 (20) respektive 1980 (21) visar B2 vid respektive 11,0 år och 10,8 år samt stadium P2 vid 11,5 och 11,2 år.

I Holland visar den senaste populationsbaserade tvärsnittsstudien från 1997 genomsnittlig pubertetsstart vid 10,7 år och menarche vid 13,2 år, för flickor med holländsk etnisk bakgrund. Dessa åldrar överensstämmer med de från populationsstudien 1980 och enbart marginellt förändrade till yngre åldrar jämfört med studien från 1965 (22,23).

I 1997 års studie deltog också turkiska och marockanska flickor bosatta i någon av de fyra största städerna i Holland. Av de turkiska flickorna gjordes pubertetsbedömning på 780. Jämfört

med flickorna av holländsk etniskt bakgrund startade puberteten 0,6 år senare men menarche uppnåddes redan vid 12,8 år; 5 månader tidigare än för de holländska flickorna. De turkiska flickorna tycks således ha ett betydligt snabbare pubertetstempo. De hade också klart högre BMI-värden (24).

Liknande förhållande visades för de marockanska flickorna som också hade klart högre BMI än de holländska flickorna. De marockanska flickorna startade puberteten 0,2 år senare men uppnådde menarche vid 12,9 år; 3,6 månader tidigare än de holländska flickorna (25). Det måste påpekas att denna studie är tvärsnittsstudie och longitudinella data är nödvändiga för att beskriva pubertetsdurationen adekvat.

Det tycks också existera nord-sydliga skillnader i Europa vad gäller ålder för pubertetsutveckling. Den kvinnliga puberteten i södra Europa visar yngre pubertetsåldrar och en möjlig fortsatt trend till ytterligare yngre åldrar. Studier från flera medelhavsländer under perioden 1995-2002 rapporterar menarcheåldrar på 12,0-12,6 år (8).

Överviktiga flickor kommer tidigare i puberteten

Ett ökat BMI ökar tempot i den kroppsliga mognaden vad gäller adrenarke, längdtillväxt och pubertet. Den danska populationsundersökningen 1991-93 visar att flickor med BMI ovan medianen hade signifikant tidigare stadium B2 (vid 10,4 år jämfört med totalt medel på 10,9 år) och menarche (vid 13,1 år jämfört med 13,4 år; (26)). Samma trend visas i den senaste holländska tvärsnittsstudien från 1997 där flickor med mettb BMI motsvarande +1 SDS hade en medianålder för menarche av 12,7 år jämfört med 13,1 år för de med BMI 0 SDS. En vikt över 60 kg eller BMI över +1 SD ökade inte sannolikheten för tidig menarche ytterligare. På andra sidan BMI-medianen var menarcheåldrarna 13,8 respektive 14,7 år för de med BMI -1 SDS och -2 SDS (22). När det gäller övervikt hos pojkar så verkar det inte finnas något samband med tidig pubertet (27) även om det normalt sker en viss fettspurt av subcutan fettväv i början av puberteten även hos pojkar (28). Klinisk erfarenhet talar däremot för att övervikt stimulerar adrenarke och därigenom pubes- och axillarbehåring hos både pojkar och flickor.

Sekulär trend för pojkars pubertet

Även om data från tidigare århundraden talar för en markant sekulär trend även för pojkar är det inte självklart att pojkarnas pubertet är känslig för omgivningsförhållanden i samma utsträckning som flickornas. Det finns också mer sparsamt med studier över pubertetsutveckling hos pojkar. I moderna studier från socioekonomiskt utvecklade regioner i hela världen inträffar stadium G2, vilket motsvarar ungefär testikelvolym 4 mL, omkring 11,5 års ålder.

Den senaste danska tvärsnittsstudien från 1991-93 (26) omfattade 826 pojkar 6 - 20 år gamla i Köpenhamn och påvisade en genomsnittlig pubertetsstart (stadium G2) vid 11,8 år med åldersintervallet ± 2 SD motsvarande 9,9 - 13,8 år. För pubesbehåring var medianåldern för P2 11,9 år (med ± 2 SD intervallet 9,7-14,1 år). Jämfört med tidigare danska studie 1964 kunde man inte påvisa någon sekulär trend för pubertetsåldrar.

Den holländska populationsbaserade tvärsnittsstudien utförd 1997 omfattade 4019 pojkar över åtta års ålder (22, 23). Man fann att medianen för pubertetsstart räknat som testisvolym 4 mL låg på 11,5 år med 90:e centilgränsen vid 13,0 år. Stadium G2 hade en åldersmedian av 11,5 år, likaledes med 90:e centilen vid 13,0 år. För pubesbehåring stadium P2 låg medianen på 11,7 år med 10-90:e centilgränserna 9,2-13,4 år. Man konkluderar att ingen sekulär trend skett jämfört med den holländska pubertetsstudien från 1980 och jämfört med pubertetsstudien från 1965 är stadium G2 till och med senare år 1997. Man noterar också att de konventionella åldersgränserna för normal pubertet stämmer överens med tredje percentilgränserna i den aktuella studien. Pubertetsdata för marockanska pojkar boende i de fyra största städerna i Holland visar att de startar puberteten, dvs stadium G2 vid 12,4 år; 0,9 år senare än de holländska pojkarna men uppnår stadium G5 samtidigt eller aningen tidigare än de holländska pojkarna. Som för de marockanska flickorna tycks pubertetsprogressionen vara snabbare i denna tvärsnittsstudie (25).

Av aktuellt intresse är också en turkisk studie där man longitudinellt följde pojkars pubertetsutveckling mellan 1989 och 1999 (29). Pojkarna kom huvudsakligen från högre socioekonomiska

grupper i Istanbul. De följdes halvårsvis med uppskattning av pubertetsstadier och testikelvolymbestämning med hjälp av orkidometer. I denna studie uppnåddes testisvolym av 4 mL vid 11 års ålder. Totala pubertetstillväxten beräknades till $26,4 \pm 4,3$ cm (range 18,8 - 33,2 cm). Man fann ingen korrelation mellan ålder för pubertetsstart och slutlängd.

För en asiatisk population visar två tvärsnittsstudier av kinesiska pojkar i Hong Kong och som gjorts med liknande upplägg 1966 samt 1996 en tydlig sekulär trend för stadium G2 med sjunkande ålder från 13,3 års till 11,4 år under denna trettioårsperiod. Motsvarande åldrar för stadium P2 var 13,3 år och 12,7 år (30,31).

Ett aktuellt diskussionsämne - trender för pubertetsutveckling i USA

Två aktuella studier från USA pekar mot att pubertetsstarten hos flickor inträffar i betydligt yngre åldrar än tidigare (19,32). Detta har väckt mycket uppmärksamhet och initierat flera expertgenomgångar (33,34).

Äldre rapporter talar för att menarcheåldern i USA har sjunkit från 14,8 år 1877 till omkring 13 år 1950-1970. Den största pubertetsstudien i USA under den senare perioden genomfördes på 2688 flickor, 12 - 17 år gamla, och visade en genomsnittlig menarcheålder av 12,8 år för vita och 12,5 år för svarta flickor (35). Detta kan jämföras med Tanners klassiska pubertetsstudie som genomfördes under tidigt 1960 tal omfattande 192 flickor och som hade genomsnittlig pubertetsstart vid 11,2 år och menarcheålder vid 13,5 år (36).

Herman-Giddens organiserade en stor studie av pubertetsstadier för alla flickor, 3-12 år gamla, som under tidsperioden 1992-1993 av någon anledning besökte 65 för studien speciellt tränade privatpraktiker (PROS; Pediatric Research in Office Settings) (19). Totalt pubertetsbedömdes 17.077 flickor varav 90 % var vita och 10 % svarta. Huvudfyndet i denna studie, publicerad 1997, var att pubertetsstarten (stadium B2) genomsnittligt var 10,0 år för vita och 8,9 år för svarta flickor dvs klart tidigare än i äldre studier. En liknade trend sågs också för pubesbehåring. Menarcheåldrarna låg dock kvar på samma ålder som i äldre studier för vita flickor dvs 12,9 år, men

något tidigare, 12,2 år för svarta flickor jämfört med 12,5 år i de äldre studierna. Kritik mot studiens resultat har främst varit att bröstutvecklingen registrerades via inspektion vilket kan missleda bedömningen hos överviktiga flickor.

Ett stöd för resultaten från denna studie har kommit från den federalt organiserade representativa populationsstudien NHANES III som genomfördes 1988-1994 och där pubertetsbedömning gjordes för 1623 flickor 8 - 16 år gamla (37). I denna bekräftas att bröstutveckling och pubesbehåring är vanligt hos 8 - 9 åriga flickor, och speciellt hos svarta flickor. Menarcheåldern var för vita flickor 12,6 år och för svarta flickor 12,2 år.

Dessa två studier talar alltså för att pubertetsstarten skulle ske 0,5 - 1 år tidigare både för bröstutveckling och pubesbehåring men samtidigt med enbart en marginell förskjutning av menarcheåldern - dvs talande för att hela pubertetsförloppet blivit mer utdraget. Fynden har givit upphov till ett förslag inom LWPES (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) att man bör sänka gränserna för vad som skall betraktas som normal pubertetsstart för flickor från 8 till 7 år för vita och 6 år för svarta flickor. Detta förslag har varit kontroversiellt och hittills inte vunnit acceptans.

När det gäller pojkars pubertet i USA har Herman-Giddens och medarbetare år 2001 (38) redovisat pubertetsdata för 2114 pojkar 8 - 19 år gamla från en populationsbaserad tvärsnittsstudie utförd 1988-1994 (NHANES III) som omfattar ett representativt urval vita, svarta och "mexicoamerikanska" pojkar. För de respektive grupperna var medianåldern för stadium G2 10,1; 9,5 och 10,4 år och för stadium P2 12,0; 11,2 och 12,3 år. Man konkluderar att det finns signifikanta skillnader mellan de etniska grupperna och att pubertetsstarten inträffar tidigare än i Tanners klassiska studie. Åldrarna för full pubertetsutveckling dvs P5 och G5 skiljer dock inte från tidigare studier vilket indikerar att, i likhet med Herman-Giddens studie av amerikanska flickor, pubertetsutvecklingen blivit mer utdragen i tid.

Sun et al. har sedermera (2005) jämfört pubertetsåldrar i successiva populationsstudier i USA gjorda 1966 till 1994 (National Health Examination Surveys) (32). Man kunde i dessa inte påvisa någon övertygande trend för svarta pojkar eller för svarta eller vita non Hispanic flickor trots en klar

ökning av incidensen obesitas. Däremot fanns en viss evidens för tidigare pubertetsåldrar hos non Hispanic vita pojkar för tidsperioden 1966 till 1994 och Mexican-American flickor och pojkar för tidsperioden 1982 till 1994.

Det står alltså klart att olika studier kan ge motstridiga resultat och man måste vara försiktig med slutsatser angående eventuella sekulära trender i en population, gjorda från enstaka studier.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis står det klart att pubertetsåldrar kan skilja sig avsevärt mellan tidsepoker och populationer och att kopplingen till socioekonomiska faktorer stark. Bidragande faktorer för pubertetsstart är tillräcklig nutrition, uppnående av en viss kritisk kroppsmassa, tillräckligt med fettväv samt avsaknad av avsevärd mental och kroppslig stress. Inom en population är emellertid den huvudsakliga determinanten för pubertetsålder genetisk.

Fortfarande, i början av 2000-talet förekommer en avsevärd sekulär trend i många utvecklingsländer där också tydliga skillnader kan registreras mellan socioekonomiska grupper.

I de industrialiserade länderna med generellt hög levnadsstandard verkar den sekulära trenden i många fall ha avstannat; t.ex. kan man i flera nordeuropeiska länder inte registrera någon sekulär trend sedan flera decennier. När det gäller etniska-genetiska skillnader i pubertetsåldrar är kunskapsläget ofullständigt. Om man jämför europeiska populationer tycks det föreligga en nord-sydlig skillnad med sydeuropas tidigare pubertetsåldrar och sannolikt en fortsatt långsam trend nedåt i åldrarna där. Generellt tycks asiatiska populationer ha tidigare pubertetsåldrar än kaukasiska. Den sekulära trenden är liten eller har stannat upp även i socioekonomiskt högutvecklade asiatiska regioner.

Tempo för hela pubertetsutvecklingen är tydligt beroende av ålder för pubertetsstart vilket ses i ett flertal populationer, bl.a. i USA, där en trend till yngre åldrar för pubertetsstart kan registreras samtidigt som åldrar för fullständig pubertetsutveckling inte har förskjutits ned i åldrarna lika mycket. Tempot för pubertetsutvecklingen har därigenom blivit långsammare.

Referenser

1. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med.* 1982;306:1033-5.
2. Kaprio J, Rimpelä A, Winter T, Viken RJ, Rimpelä M, Rose RJ. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol.* 1995;67:739-53.
3. Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol.* 1976;3:109-26.
4. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976;51:170-9.
5. Mau Kai C, Main KM, Andersen AN, Loft A, Skakkebaek NE, Juul A. Reduced serum testosterone levels in infant boys conceived by intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2598-603.
6. Belgorosky A, Pepe C, Marino R, Guercio G, Saraco N, Vaiani E, Rivarola MA. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis during infancy, early and late prepuberty in an aromatase-deficient girl who is a compound heterozygote for two new point mutations of the CYP19 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5127-31.
7. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. *Arch Dis Child.* 1971;46:695-701
8. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24:668-93.
9. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics.* 2006;118.
10. Growth and endocrinology of the adolescent, in *Endocrine and genetic diseases of childhood*, ed. L.I. Gardner, 1969 pp. 53-54)
11. Brudevoll JE, Liestøl K, Walløe L. Menarcheal age in Oslo during the last 140 years. *Ann Hum Biol.* 1979;6:407-16.
12. Rosenberg M. Menarcheal age for Norwegian women born 1830-1960. *Ann Hum Biol.* 1991;18:207-19.
13. Malina RM, Peña Reyes ME, Tan SK, Buschang PH, Little BB, Koziel S. Secular change in height, sitting height and leg length in rural Oaxaca, southern Mexico: 1968-2000. *Ann Hum Biol.* 2004;31:615-33.
14. Tsuzaki S, Matsuo N, Ogata T, Osano M. Lack of linkage between height and weight and age at menarche during the secular shift in growth of Japanese children. *Ann Hum Biol.* 1989;16:429-36.
15. Hwang JY, Shin C, Frongillo EA, Shin KR, Jo I. Secular trend in age at menarche for South Korean women born between 1920 and 1986: the Ansan Study. *Ann Hum Biol.* 2003;30:434-42.
16. Leung SS, Lau JT, Xu YY, Tse LY, Huen KF, Wong GW, Law WY, Yeung VT, Yeung WK, Leung NK. Secular changes in standing height, sitting height and sexual maturation of Chinese - the Hong Kong Growth Study, 1993. *Ann Hum Biol.* 1996;23:297-306.
17. Pantiotou S, Papadimitriou A, Douros K, Priftis K, Nicolaidou P, Fretzayas A. Maturation tempo differences in relation to the timing of the onset of puberty in girls. *Acta Paediatr.* 2008;97:217-20.
18. Llop-Viñolas D, Vizmanos B, Closa Monasterolo R, Escribano Subías J, Fernández-Ballart JD, Martí-Henneberg C. Onset of puberty at eight years of age in girls determines a specific tempo of puberty but does not affect adult height. *Acta Paediatr.* 2004;93:874-9.

19. Herman-Giddens ME. Recent data on pubertal milestones in United States children: the secular trend toward earlier development. *Int J Androl.* 2006;29:241-6; discussion 286-90.
20. Taranger J, Engström I, Lichtenstein H, Svennberg- Redegren VI. Somatic pubertal development. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1976;(258):121-35.
21. Lindgren G. Pubertal stages 1980 of Stockholm schoolchildren. *Acta Paediatr.* 1996;85:1365-7.
22. Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, Meulmeester JF, Beuker RJ, Brugman E, Roede MJ, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res.* 2000;47:316-23.
23. Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res.* 2001;50:479-86.
24. Fredriks AM, van Buuren S, Jeurissen SE, Dekker FW, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Height, weight, body mass index and pubertal development reference values for children of Turkish origin in the Netherlands. *Eur J Pediatr.* 2003;162:788-93.
25. Fredriks AM, van Buuren S, Jeurissen SE, Dekker FW, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Height, weight, body mass index and pubertal development references for children of Moroccan origin in The Netherlands. *Acta Paediatr.* 2004;93:817-24.
26. Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, Holm K, Laursen EM, Main KM, Skakkebaek NE. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl.* 2006;29:247-55;discussion 286-90.
27. Biro FM, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Androl.* 2006;29:272-7.
28. Vizmanos B, Martí-Henneberg C. Puberty begins with a characteristic subcutaneous body fat mass in each sex. *Eur J Clin Nutr.* 2000 Mar;54(3):203-8.
29. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Analysis of puberty and pubertal growth in healthy boys. *Eur J Pediatr.* 2007;166:595-600.
30. Chang KS, Ng PN, Lee MM, Chan SJ. Sexual maturation of chinese boys in Hong Kong. *Pediatrics.* 1966;37:804-11.
31. Wong GW, Leung SS, Law WY, Yeung VT, Lau JT, Yeung WK. Secular trend in the sexual maturation of southern Chinese boys. *Acta Paediatr.* 1996;85:620-1.
32. Sun SS, Schubert CM, Liang R, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Chumlea WC. Is sexual maturity occurring earlier among U.S. children? *J Adolesc Health.* 2005;37:345-55.
33. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sørensen TI, Dunkel L, Himes JH, Teilmann G, Swan SH. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics.* 2008;121 Suppl 3:S172-91.
34. Kaplowitz P. Pubertal development in girls: secular trends. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18:487-91.
35. Harlan WR, Harlan EA, Grillo GP. Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age: the U.S. Health Examination Survey. *J Pediatr.* 1980 Jun;96(6):1074-8.
36. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969 Jun;44(235):291-303.
37. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics.* 2002;110:752-7.
38. Herman-Giddens ME, Wang L, Koch G. Secondary sexual characteristics in boys: estimates from the national health and nutrition examination survey III, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:1022-8.