

女性青春期发育

— 临床实践指南

Female Puberty

A Comprehensive Guide for Clinicians

原 著 Jennifer E. Dietrich

主 译 巩纯秀

 Springer



北京大学医学出版社

Female Puberty:
A Comprehensive Guide for Clinicians

女性青春期发育
——临床实践指南

原著 Jennifer E. Dietrich
主译 巩纯秀

北京大学医学出版社

NUXING QINGCHUNQI FAYU——LINCHUANG SHIJIAN ZHINAN

图书在版编目 (CIP) 数据

女性青春期发育：临床实践指南/(美)詹妮
弗·E. 迪特里希 (Jennifer E. Dietrich) 原著；巩纯
秀主译. —北京：北京大学医学出版社，2017. 6

书名原文：Female Puberty: A Comprehensive
Guide for Clinicians

ISBN 978-7-5659-1566-6

I. ①女… II. ①詹…②巩… III. ①女性—青春期
—发育 IV. ①R339.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 034296 号

北京市版权局著作权合同登记号：图字：01-2016-3661

Translation from the English language edition:

Female Puberty. A Comprehensive Guide for Clinicians

Edited by Jennifer E. Dietrich

Copyright © Springer Science+Business Media New York 2014

Springer is part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved

Simplified Chinese translation Copyright © 2017 by Peking University Medical Press.

All Rights Reserved.

女性青春期发育——临床实践指南

主 译：巩纯秀

出版发行：北京大学医学出版社

地 址：(100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话：发行部 010-82802230；图书邮购 010-82802495

网 址：<http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷：中煤（北京）印务有限公司

经 销：新华书店

责任编辑：高瑾 武翔靓 责任校对：金彤文 责任印制：李 啸

开 本：710mm×1000mm 1/16 印张：10.75 彩插：4 字数：189 千字

版 次：2017 年 6 月第 1 版 2017 年 6 月第 1 次印刷

书 号：ISBN 978-7-5659-1566-6

定 价：58.00 元

版权所有，违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

Female Puberty:

A Comprehensive Guide for Clinicians

女性青春期发育

——临床实践指南

注 意

医学是一门不断探索的学科。随着新的研究和临床试验不断拓宽我们现有的知识，医学手段和药物治疗也在不断更新。这本书是作者和出版商通过不懈努力、查阅多方资料，为读者提供的完整且符合出版时标准的内容。然而，鉴于难以避免的人为错误或医学科学的不断进展，本书作者、出版商或其他参与本书准备和出版的工作人员均无法保证本书的每一方面都是完美无瑕的，当然他们对本书中所有错误、纰漏或引用信息所产生的后果也难以承担所有的责任。我们鼓励读者参阅其他资料来验证本书的内容。例如，我们特别建议读者在使用每一种药物时查阅相关产品信息以确保本书内容的信息准确性，确认本书推荐的剂量或使用的禁忌证有无变化，尤其是涉及新的或不常用的药物时。

主译简介

巩纯秀，1964年出生于北京，小儿内分泌学专家，临床医学博士。国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院内分泌、遗传及代谢科主任，教授，博士生导师。

长期从事儿科学内分泌专业临床及科研工作，主编《儿童·青少年糖尿病管理指南》，副主编《Pediatrics（本科儿科）》《儿童肥胖与代谢综合征》等多部内分泌学科专著。审译《尼尔森儿科学精要（第6版）》。承担及参与多项国家



国家级及省部级项目科研课题研究，包括国家自然科学基金、国家科技支撑计划等共计20项。主要研究儿童内分泌系统疾病，特别对糖脂代谢及性发育异常疾病（DSD）有深入研究。以第一作者或通讯作者身份在相关领域发表文章200余篇，近5年发表美国《科学引文索引》（SCI）期刊论文20余篇。主持的糖尿病系列研究获得妇幼健康科学技术奖三等奖；以子课题负责人身份参与完成的项目“重组人生长激素系列产品研制与产业化”获得国家科学技术进步奖二等奖；“营养转型期儿童成人慢性病综合性防治项目”获得中华预防医学会科学技术奖二等奖。目前担任：中国医师协会儿科内分泌专业委员会主任委员、青春期医学专业委员会副主任委员、青春期医学内分泌学组副组长等；中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组顾问、糖尿病学会1型糖尿病学组副组长，以及中国健康促进会罕见病学会委员等。

著者名单

Oluyemisi A. Adeyemi, M.D. Department of Pediatric and Adolescent Gynecology, Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

Leslie A. Appiah, M.D. Division of Pediatric and Adolescent Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Kentucky, Lexington, KY, USA

Jennifer Bercaw-Pratt, M.D. Department of Obstetrics and Gynecology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

Hillary B. Boswell, M.D. Pediatric and Adolescent Gynecology Services, Complete Women's Care Center, The Woman's Hospital of Texas, Houston, TX, USA

Nirupama K. De Silva, M.D. Department of Obstetrics and Gynecology, The Women's Health Group/University of Oklahoma-Tulsa, Tulsa, OK, USA

Jennifer E. Dietrich, M.D., M.Sc. Department of Obstetrics, Gynecology, and Pediatrics, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

Jessica C. Francis, M.D. Division of Pediatric and Adolescent Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

Roshanak Mansouri, M.D. Division of Pediatric and Adolescent Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

Judith Sanchez, M.D. Department of Obstetrics and Gynecology, Gardner Family Health Network, San Jose, CA, USA

Xiomara M. Santos, M.D. Department of Obstetrics and Gynecology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

Nancy A. Sokkary, M.D. Department of Obstetrics and Gynecology, University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, NM, USA

译者前言

女性青春期是一个从儿童女孩向成熟女性过渡的时期。虽然时间短暂，但这一时期中，每个女孩的身体和心理都会发生巨大的变化。究竟是什么触发了这一变化？如何触发的？青春期差异是如何形成的？……青春期这一复杂过程的具体机制至今并不明确。总体上讲，女性青春期发育有一定规律，且身体（躯体）发育与心智（心理）成熟往往并行、交互作用；与此同时，个体也接受外界多重因素的影响。不过，鉴于女性青春期这一现象本身的复杂和深奥，人们对于女性青春期的认识尚存在局限性。对于经验丰富的儿科医生而言，该过程显得极其微妙、难以言状；而对于年轻儿科医生而言，即便在解决如何辨别正常青春期的变异与异常青春期的基本问题上，都可能感到相当棘手、无所适从。

对女性青春期观察和记录比较翔实的研究是在 20 世纪 60 年代完成的，它们初步勾勒了人类青春期发育规律。近年来，各国科学家在青春期发育调控方面研究取得了较快的进展，特别是在遗传学新方法应用于临床实践之后，总有新的性发育相关基因被发现、研究。另外，由于经济迅猛发展，儿童营养供给日益丰富，因性早熟而就诊的女性临床病例不断增多，使得儿科医生特别是儿科内分泌专业医生不得不积极应对，以期能有充足的知识储备和临床经验来胜任对该类疾病的处理。

此部《女性青春期发育——临床实践指南》由美国德克萨斯州儿童医院贝勒医学院（休斯敦）的儿童及青春期妇科主任 Jennifer E. Dietrich 医师领衔编撰，它是一部实用的临床医师行医指南。该部专著主题性强，内容权威，引证考究。从女性青春期研究的历史到最新研究进展，从女性青春期的基因调控到临床常见疾病的诊断、鉴别和治疗，对女性青春期临床问题的方方面面都做了条理化的阐述。本书的译者是接诊性发育异常患儿并研究性腺疾病的临床医师，在将原著翻译成汉语的过程中，译者反复斟酌、精益求精。相信在阅读本书后，读者在理解女性青春期规律、影响因素、疾病和规范处理等方面，都会有所裨益。希望这部精耕细作的蓝宝书成为中国儿科临床医师的案头书。

巩纯秀

临床医学博士

2017 年 1 月，于中国北京

原著序

对女性青春期这一主题的驾驭需要较高的专业实力，本书的出版显示出该水准。本版《女性青春期发育——临床实践指南》的作者，无一例外都是资深、非凡的儿童及青春期女性研究（女科）领域的临床专家，他们贡献了时间和才华，与大家分享丰富的临床经验。

书中各个章节均提供本领域的概要，并精准阐述了相关概念和认识，涉及精细复杂主题时——例如下丘脑-垂体-卵巢轴，则会以简明易懂的方式讲解；编排结构整洁且各章节互补性强。本书为临床工作者所提供的一些信息必定会成为讨论的热点，例如临床上可以将月经周期作为青春期评估的重要标志。本书还包含实际面对各种青春期发育异常时的最佳处理程序，强化临床医师对于基本概念的掌握、认知和理解。对临床医师没有意识到的知识点，予以阐明和提醒注意。

当遇到某一疾病时，帮助临床医师厘清思路，例如判断性早熟时要区分中枢性性早熟和外周性性早熟。本书不仅是很有用的教学用书，它也是临床鉴别诊断、诊断分型等可借助的工具书，方便临床医师随时翻阅。

本书阐述了多种青春期发育延迟的可能原因，告诫临床医师分析最可能的病因，如：体质性青春期发育延迟。继之，要分析是否为促性腺素释放激素（GnRH）依赖性的青春期延迟，以及哪些信息可以提示 GnRH 依赖性或非依赖性，获取的病史关键点是什么。总之，本书以简单易懂的方式讲解，帮助执业医师走上正确进行儿科临床实践的“绿色通道”。

另外，现实中很多临床工作者不能很好地理解“极度锻炼”的重要性和它对中枢神经系统精细调节的潜在影响，而低体脂和瘦体重依然是评估中枢神经系统调节平衡的重要参考因素。需要常规询问用药史，例如是否应用了糖皮质激素、阿片类制剂、精神科药品或者吩噻嗪类药物？同样，书中指导临床医生面对此类患儿要注重心理学，并引导患儿及其家属参考网络资源等等。

我举双手给本领域专家们点赞！他们倾力在本书中贡献出扼要、易懂、直中靶心的知识点。热烈祝贺该书出版，我们在该领域能有如此杰作，令我感到无比荣耀！

Joseph S. Sanfilippo
医学博士，工商管理硕士
于美国宾夕法尼亚州匹兹堡

原著前言

本版《女性青春期发育——临床实践指南》是第一版，希望在接下来的几年里可以不断更新、修订再版。作为该书的主编，我十分荣幸能够参与完成本书出版的规划、启动、推进、写作、编撰和协调工作。本书的出版无论是对产科医生、生殖内分泌专家、全科医生、儿科医生、家庭医生，还是对综合医疗保健人员，均极具实用价值。

青春期发育是各个领域医生都会遇到的问题，本书内容经过精心的规划与编撰，全面地阐述了青春期发育及相关疾病。该书讲解从简单到复杂，围绕青春期社会-心理发育，以及到青春期有着细微差别的特殊群体，仔细回顾了现有文献，解决了临床工作中许多问题。

各章节作者是已经完成或者正在参加于美国德克萨斯州儿童医院贝勒医学院（休斯敦）举办的儿童及青春期妇科奖学金培训的人员。对于能够使他们全部参与写作、一起探讨这一特殊领域并立足于教育重点和研究热点，我深感振奋。

作为作者，我们希望能够激发其他医务人员对女性青春期发育这一课题的兴趣，以传播临床医学知识为目标，最终提高人们对全世界的女孩、青少年女性及青年女性生殖健康问题的关注度。我们希望本书可以成为广大临床工作者的重要参考资料，并体现其最大的价值。

Jennifer E. Dietrich

医学博士，理科硕士
于美国德克萨斯州休斯敦

目 录

第 1 章 女性青春期发育的研究回顾与进展	1
第 2 章 正常的女性青春期发育过程	7
第 3 章 青春期基因调控	33
第 4 章 青春期心理学和神经生物学	45
第 5 章 胎儿和新生儿青春期	63
第 6 章 中枢性性早熟	73
第 7 章 外周性性早熟	81
第 8 章 单纯性性早熟	91
第 9 章 体质性青春期延迟	99
第 10 章 激素原因引起的青春期延迟	105
第 11 章 解剖结构异常引起的青春期延迟	115
第 12 章 遗传原因引起的青春期延迟	129
第 13 章 对性分化异常患者青春期的关注	137
第 14 章 智力障碍/肢体残障者的青春期发育异常	147
索引词表	153

第 1 章

女性青春期发育的研究回顾与进展

History and Trends of Pubertal Development in Females

Jessica C. Francis 著

田媛媛 译 巩纯秀 审校

摘要

青春期是由儿童状态向生殖成熟的过渡期。它是人类发育历程中一个独特的时期，是很多年来被研究的热点。据我们所知，很多因素都会影响着青春期发育的生理或病理过程。本章概述了与青春期发育密切相关的历史与研究进展。

关键词

青春期 · 遗传 · 月经初潮 · 营养 · 历史 · 趋势

历史回顾

青春期是从儿童状态到生殖系统发育成熟的一个过渡期。各类生物

J. C. Francis (✉)

Division of Pediatric and Adolescent Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology,
Texas Children's Hospital, 6651 Main St, Suite 1020, Houston, TX 77030, USA
e-mail: jcfranci@texaschildrens.org

J. E. Dietrich (ed.), *Female Puberty: A Comprehensive Guide for Clinicians*,

DOI 10.1007/978-1-4939-0912-4_1, © Springer Science+Business Media New York 2014

均发生这一过程，但是人类在某些方面有其独特性。多年以来，很多奇妙的变化被研究记载，但是这些变化的机制仍不清楚。本章我们将会回顾关于青春期发育的研究历史及青春期发育趋势。

体态显著变化的早期记载

早在 20 世纪 30 年代，不同的学者就提出“青春期”这一概念，强调青春期事件的启动时点和进程。早期在伦敦进行的横断面研究均具有代表性，但是很难评估其准确性。20 世纪 60 年代 Marshall 和 Tanner 开始整理青春期发育所带来的体态改变，他们的观察结果之所以能经受时间的考验，多归功于最初的研究设计^[1]。他们通过以 3 个月为间隔的纵向研究，观察和记录阴毛与乳房的发育情况，最终还意外注意到线性生长规律与初潮年龄。综合此次研究与早期研究结果，确定了青少年女性的青春期发育年龄范围，且一并整理了男性数据。此研究所制订的青春期临床分期系统被世界范围内的临床工作者沿用至今。此外，他们发现了各阶段持续时间和在青春期发展阶段的次序变异。而更为重要的可能是他们提供了随时间发生变化的青春期规律，帮助我们通过观察第二性征的发育预测初潮年龄。该统计资料不仅能应用于正常的青春期发育评估，还可用于性早熟及青春期延迟患儿的监测。因为是对相对同质的总体进行的研究，所以该结果存在遗传偏倚 (inherent bias)。然而，没有一个课题研究是完美无瑕的，不容置疑的是，Marshall 和 Tanner 是世界上最早提出并研究青春期的先驱者，之后出版的相当重要的研究成果都是基于他们的观察结果。

随着时间的推移，研究策略越来越精细，使得我们研究样本更大、种群更多，差异也越来越多。前、后研究结果具有一定差异，但不能否认先前研究成果，反而在人群水平反映了不断发展的环境和基因的适应性。

公认的青春期的进程

根据 Marshall 和 Tanner 的观察研究结果，95% 女孩青春期的首发体征出现在 8.5~13 岁；首发体征通常要么是阴毛出现，要么是乳房发育。乳房于 11.8~18.9 岁（标准差是 1 岁）发育至 5 期（完全成熟）。平均身高猛长年龄为 12 岁，平均初潮年龄为 13 岁。从首次青春期发育体征出现到青春期发育完全需要 1.5~6 年，甚至 6 年以上。在这个早

期的划时代的研究中记录了体征出现顺序的差异,从而记录下许多公认的正常青春期发育次序的不同^[1]。

趋 势

从出生到青春期间,人类会经历一段特殊且与众不同的儿童期。对于其他物种,包括从遗传学角度与人类最相似的灵长类动物在内,在生殖系统发育成熟之前就完成生长了。猿在青春期可能有体重的增加,但在这一时期骨骼系统几乎没有生长改变。这些提示人类青春期发育存在其独有的机制,并且随环境改变而变化^[2]。

遗传因素

相当多的研究力求找到与青春期发育相关的基因。关于这一点,已知的是初潮到来的表型变异将近一半与遗传有关^[3]。我们还知道神经肽吻素(kisspeptin)是开启青春期发育的关键“守门人”。信号转导通路上任何一个环节的突变或缺失都会导致人类和大鼠青春期发育延迟和不孕^[4-5]。在过去的十年里,这个观点被两个独立研究团队一致证实且得到世界公认。目前针对神经肽具体作用机制的研究仍在不断进展中,这些研究结果将会为我们了解正常或异常的青春发育进程提供信息。我们确定了几个导致性早熟或青春期延迟的明确病因,但是可靠的基因方面的触发机制比较难以分离和确定,这很可能是因为长久以来,人们能够记录下的是与环境因素相关联的人群范围的变异,这已是一个研究热点。目前越来越多的新证据表明,在青春期发育进程中,表观遗传因素对身体发育的启动起着至关重要的作用^[6]。

环境因素

众所周知,哺乳动物只有长到一定的体块、发育到一定程度才有可能诱导青春期的发育,进而才有可能获得生育能力^[7]。理所当然,影响生长发育的因素定会影响青春期发育进程。总体上由于伦理限制,关于人类营养的临床试验研究是观察性的,且结果还不能推广至所有人群。也就是说,我们所获得的营养对青春期发育进程有影响这一有价值的研究结论还都只是通过观测或者间接得到的^[8]。相对于实际年龄,初潮年龄

与体格大小相关，这也与当今女孩初潮年龄较过去提前的现象相符^[9]。如今9岁女孩身体生长发育状况可以达到30年前10~11岁女孩同等水平。我们所不知道的是，到底有无非病理性的初潮低限年龄值^[10]。

通过动态观察青春期发育启动和进程的改变发现，间接证据表明营养状况影响着青春期进展与月经初潮年龄。据我们所知，青春期发育不单单只是与营养有关，例如历史上某些社会经济阶层的营养状况并未显著变化，但初潮年龄仍在提前^[11]。不过，有文献指出^[12]那些长期居住于食物营养结构变化不大的地域的人群，例如因纽特人、拉普兰人和东印度人，初潮年龄较稳定。在20世纪，食物营养结构对青春期发育的影响这一研究在全世界范围内展开。美国进行了一项研究，发现地理位置邻近但饮食结构不同的两组青少年，她们的初潮年龄差异显著。此外，Dreizen等人报道^[13]，生活于食物充足地区的女性，平均初潮年龄为12.4岁，而生活于食物匮乏地区的则为14.5岁，并且后者骨龄也落后于实际年龄，要知道骨龄是评估青春期发育进展的另一项指标。

在发展中国家，饮食营养问题向来是影响青春期发育进展的一个重要因素。在发达国家，有一个长期的趋势是自我饮食限制导致的月经初潮延迟。Kennedy发现节食减肥、低体重与月经初潮延迟有着密切关系，这一问题在当代社会是较常见的^[14]。

尽管现如今许多女性为了改善形象而有意减重，但确实有另一些女性因运动强度过大而非刻意减重而有月经失常的问题。进行艰苦的剧烈运动处方训练的初期，无论精英专业运动员还是年轻女性，均可能出现月经或初潮的改变。闭经跑步运动员中，闭经者的体脂低于月经正常的运动员^[15]。但是那些闭经运动员因受伤而停止运动后，一般可以再次月经来潮，即便体重并没有显著增加^[16]。

营养状况不仅仅影响着青春期特征，也改变着青春期激素水平。在20世纪70年代和20世纪80年代，一些研究就已表明营养状况影响、调节青春期发育激素水平。有报道称，营养不良儿童血浆内促性腺素水平低于同年龄组营养充足儿童^[17]。此作用机制尚不清楚，但是十分重要，因为该通路异常会导致GnRH对卵巢刺激的减少和青春期排卵延迟。对于营养不良女童，她们所摄取的营养和能量会优先供给于更重要的器官系统，也就是神经系统，而生殖系统则是较后供给的系统，在这种情况下，生殖系统发育缓慢常常会导致青春期延迟甚至是停滞^[8]。

营养缺乏并不是影响青春期生理发育的唯一与饮食相关的因素，肥胖亦会影响青春期发育的时间和速度。近1个世纪，尤其是20世纪70年代以来，儿童体重指数增加的趋势愈加严重，甚至在幼童时期就已显

现^[18]。最近另一项研究表明,5岁和7岁的高体脂、高体重指数、较大腰围的女孩容易较早启动青春期发育,大概在9岁左右^[19]。尽管我们很难找到肥胖与青春期发育过程中对应关系,但是我们确实观察到体重的改变似乎反映了青春期发育变化,其中的相互作用关系不可忽视,在接下来几年里需要我们继续评估,因为青少年肥胖越来越普遍。

此外,压力也是加速青春期发育的因素之一。近几年许多国家离婚率上升,单亲家庭增多,这些因素提前了青春期发育的启动^[20]。压力不仅包括心理压力,还包括身体压力。胎儿在宫内感受到压力也与青春期早发育有相关性。这在胎儿期宫内营养不良和儿童时期暴饮暴食的人群中最常看到。上述情况多发生于移民者身上,或者说是在遭受营养剥削的人群里^[21]。

因为世界的进化,我们预计青春期发育在环境的作用下会发生改变。这些改变也许帮助孩子们更好地适应社会,也许对全社会来说是一个较大的挑战。现在大量的文献在历史上首次表明了青春期发育年龄与社会心理年龄、社会成熟度不相符合,该问题在过去不曾被正式提出过。在早期社会中,青春期往往出现在更小的年龄。据我们所知,这并不是病理性的,因为她们的发育年龄与其当时承担的社会角色相符合,例如在原始狩猎群居社会时期青春期发育年龄偏小。直到大量定居,我们才意识到殖民和定居对青春期有逆向的影响,改变了青春年龄^[21]。同时,殖民和定居也带来了人口过多、疾病、感染和营养不良等问题。

结 论

在过去的几年里,青春期发育研究取得了令人振奋的丰硕成果,这方面研究还将继续开展。我们希望在与既往的青春期进程模式做对比时,近期这些进展能够帮助我们更好地理解青春期发育,最终能够区分正常的和病理性的青春期发育过程。

参考文献

1. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
2. Bogin B. Evolutionary perspective on human growth. *Annu Rev Anthropol*. 1999;28:109-53.
3. Towne B, et al. Heritability of age at menarche in girls from the Fels Longitudinal Study. *Am J Phys Anthropol*. 2005;128(1):210-9.
4. de Roux N, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(19):10972-6.
5. Seminara SB, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003;349(17):1614-27.

6. Bateson P, et al. Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004;430(6998):419–21.
7. Asdell SA. Comparative chronologic age in man and other mammals. *J Gerontol*. 1946;1:224–36.
8. Kirkwood RN, Cumming DC, Aherne FX. Nutrition and puberty in the female. *Proc Nutr Soc*. 1987;46(2):177–92.
9. Frisch RE. Weight at menarche: similarity for well-nourished and undernourished girls at differing ages, and evidence for historical constancy. *Pediatrics*. 1972;50(3):445–50.
10. Ong KK, Ahmed ML, Dunger DB. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): the European trend. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;254–255:8–12.
11. Cone Jr TE. Secular acceleration of height and biologic maturation in children during the past century. *J Pediatr*. 1961;59:736–40.
12. Bojilen K, Bentzon MW. The influence of climate and nutrition on age at menarche: a historical review and a modern hypothesis. *Hum Biol*. 1968;40(1):69–85.
13. Dreizen S, Spirakis CN, Stone RE. A comparison of skeletal growth and maturation in undernourished and well-nourished girls before and after menarche. *J Pediatr*. 1967;70(2):256–63.
14. Kennedy GC. Interactions between feeding behavior and hormones during growth. *Ann N Y Acad Sci*. 1969;157(2):1049–61.
15. Schwartz B, et al. Exercise-associated amenorrhea: a distinct entity? *Am J Obstet Gynecol*. 1981;141(6):662–70.
16. Warren MP. The effects of exercise on pubertal progression and reproductive function in girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;51(5):1150–7.
17. Kulin HE, et al. Gonadotropin excretion during puberty in malnourished children. *J Pediatr*. 1984;105(2):325–8.
18. Johnson W, et al. Patterns of linear growth and skeletal maturation from birth to 18 years of age in overweight young adults. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(4):535–41.
19. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):815–21.
20. Gluckman PD, Hanson MA. Changing times: the evolution of puberty. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;254–255:26–31.
21. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(1):7–12.