

โรคอ้วนและภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย Obesity and Precocious Puberty



จันทราภรณ์ เคี่ยมเส็ง

Chantraporn Keamseng

บรรณาธิการวารสารแพทย์นาวี

Editor of Royal Thai Navy Medical Journal

กองวิทยาการ ศูนย์วิทยาการ กรมแพทย์ทหารเรือ กรุงเทพมหานคร

Academic Affairs Division, Academic Affairs Service Center, Naval Medical Department, Royal Thai Navy, Bangkok

Corresponding Author: chatra2510@gmail.com

ภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย

ภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย (Precocious puberty) คือ การที่เด็กมีการเปลี่ยนแปลงเข้าวัยหนุ่มสาวเร็วกว่าปกติ พบได้ในเด็กทั้งเพศหญิงและชาย โดยจะพบในเด็กหญิงมากกว่าเด็กชาย การเปลี่ยนแปลงในช่วงวัยรุ่นเริ่มจากการกระตุ้นของ Hypothalamic Pituitary Gonadal axis (HPG axis) เมื่อ Hypothalamus ถูกกระตุ้น จะมีการหลั่ง Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) มากระตุ้นบริเวณ Gonadotroph ที่บริเวณต่อมใต้สมองให้มีการหลั่ง Luteinizing Hormone (LH) และ Follicular stimulating hormone (FSH) ไปกระตุ้นบริเวณ Theca cell และ Granulosa cell ของรังไข่ให้หลั่งฮอร์โมนเพศหญิงและกระตุ้น Leydig cell ของอัณฑะให้หลั่งฮอร์โมนเพศชาย เด็กผู้หญิงจะเริ่มจากการที่มีเต้านมโตขึ้นและมีอัตราการเจริญเติบโตเพิ่มขึ้น ตามมาด้วยการมีประจำเดือนในที่สุด ส่วนเด็กผู้ชายจะเริ่มจากการที่อัณฑะมีขนาดโตขึ้น ตามมาด้วยการเพิ่มขนาดของอวัยวะเพศ และการเพิ่มอัตราการเจริญเติบโต นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงทางฮอร์โมนที่เกิดขึ้นยังทำให้เกิดสิว กลิ่นตัว และการพัฒนาของขนบริเวณหัวหน่าวและรักแร้

นิยามของภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย คือ

1. เด็กผู้หญิง มีการพัฒนาของหน้าอก (Tanner stage 2 คล้ายได้ Glandular tissue ใต้ Areolae) ก่อนอายุ 8 ปี หรือมีประจำเดือนก่อนอายุ 9.5 ปี
2. เด็กผู้ชาย มีการพัฒนาของขนาดอัณฑะเกิน 4 ซีซี หรือ เส้นผ่านศูนย์กลางยาวเกิน 2.5 เซนติเมตร ก่อนอายุ 9 ปี

ผลกระทบของภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย

ผลกระทบด้านความเจ็บป่วยในกรณีที่มีพยาธิสภาพที่เป็นสาเหตุของภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย เช่น โรคของต่อมไร้ท่อและเนื้องอก ซึ่งพบได้น้อย เนื่องจากภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย โดยเฉพาะในเด็กผู้หญิง ส่วนใหญ่เป็น Idiopathic ซึ่งไม่ได้เกิดจากพยาธิสภาพของร่างกาย แต่ยังมีผลกระทบด้านสังคม

จิตใจ และการปรับตัว เนื่องจากเด็กที่เป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัยจะมีการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายเร็วกว่าเด็ก รุ่นเดียวกัน ทำให้มีความแตกต่างจากเพื่อน ส่งผลให้เกิดความวิตกกังวลเกี่ยวกับรูปร่างที่ไม่เหมือนคนอื่น เกิดความแปลกแยก ขาดความมั่นใจ นอกจากนี้รูปร่างที่ดูโตเกินวัย ในขณะที่ความคิดและวุฒิภาวะยังเป็นไปตามอายุที่แท้จริง ทำให้คนรอบข้างเกิดความคาดหวังที่เกินจริง เด็กเกิดความคับข้องใจ เกิดความ กดดัน ในกรณีของเด็กผู้หญิงที่เป็นสาวเร็ว อาจมีปัญหาในการดูแลตัวเองเวลาที่มีประจำเดือน ทั้งด้านความ สะอาดและเสี่ยงต่อการถูกล่วงละเมิดทางเพศได้อีกด้วย ส่วนในเด็กผู้ชายเนื่องจากฮอร์โมนเพศชายสูงกว่า ปกติ อาจนำไปสู่การมีพฤติกรรมก้าวร้าว อารมณ์รุนแรง และมีอารมณ์ทางเพศ

ผลกระทบด้านความสูง เด็กที่มีภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย จะมีการเพิ่มความสูงอย่างรวดเร็ว ในระยะแรก แต่เด็กกลุ่มนี้จะมีอายุกระดูกที่ล้าหน้ากว่าอายุจริงมาก ทำให้กระดูกปิดเร็วส่งผลให้หยุดการ เจริญเติบโตเร็วกว่าที่ควร ทำให้บางรายมีความสูงเมื่อเป็นผู้ใหญ่น้อยกว่าที่ควรจะเป็นได้

การแบ่งประเภทและสาเหตุของภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย

1. Gonadotropin-dependent precocious puberty หรือ Central Precocious Puberty (CPP) เป็นภาวะที่ Hypothalamic Pituitary Gonadal axis (HPG axis) ทำงานเร็วกว่าปกติ พัฒนาการ ทางเพศเร็วแต่เป็นไปตามขั้นตอนปกติ สาเหตุอาจเกิดจากพยาธิสภาพของสมอง เช่น เนื้องอกในสมอง บางชนิด ความผิดปกติของสมอง เช่น Subarachnoid cyst, Cerebral palsy หรือไม่ได้เกิดจากพยาธิสภาพ ซึ่งส่วนใหญ่เป็น Idiopathic หรือเกิดจากพันธุกรรม

2. Gonadotropin-independent Precocious puberty หรือ Peripheral Precocious Puberty (PPP) การเข้าสู่วัยหนุ่มสาวไม่ได้เกิดจากการทำงานของ HPG axis ฮอร์โมนเพศอาจมาจากต่อมเพศ ต่อม หมวกไต หรือได้รับจากภายนอกร่างกาย สาเหตุอาจเกิดจากโรคของต่อมหมวกไต เช่น Congenital adrenal hyperplasia ภาวะน้ำหรือเนื้องอกของรังไข่ McCune Albright syndrome เป็นต้น

3. Benign variants มีลักษณะ Secondary sex characteristic อย่างใดอย่างหนึ่งโดยที่การ เจริญเติบโตอยู่ในเกณฑ์ปกติ เช่น Premature thelarche และ Adrenarche, Environmental exposure

ภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัยที่พบส่วนใหญ่จะเป็น CPP และในเด็กผู้หญิงมักเป็น Idiopathic โดยมักตรวจไม่พบพยาธิสภาพใดๆ ส่วนการเกิดภาวะเป็นหนุ่มก่อนวัยในเด็กชายมีโอกาสที่จะมีสาเหตุมา จากพยาธิสภาพของร่างกายได้มากกว่า ในช่วงเวลาที่ผ่านมา พบว่า อายุที่เด็กเริ่มเข้าสู่วัยรุ่นลดลงจากเดิม ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่พบได้ทั่วโลก รวมไปถึงกับอุบัติการณ์ของโรคอ้วนที่เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน มีการศึกษาถึง ความสัมพันธ์ของภาวะโภชนาการเกินว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัยได้ โดยเฉพาะในเด็กผู้หญิง¹

โรคอ้วนในเด็ก

ในช่วงเวลามากกว่า 20 ปีที่ผ่านมา ความชุกของโรคอ้วนในเด็กเพิ่มขึ้นมากในหลายๆ ประเทศ งานวิจัยที่รวบรวมข้อมูลจากทั่วโลก พบว่า ในเด็กอายุ 5 - 19 ปี เด็กชายที่อ้วนมีอัตราเพิ่มจากร้อยละ 0.9 ในปี ค.ศ. 1975 เป็นร้อยละ 7.8 ในปี ค.ศ. 2016 และเด็กหญิงที่อ้วนเพิ่มจากร้อยละ 0.7 เป็นร้อยละ 5.6 ในช่วงเวลาเดียวกัน การรวบรวมข้อมูลวิจัยอย่างเป็นระบบของประเทศในเอเชีย ในปี ค.ศ. 2018 พบความชุก ของโรคอ้วนในเด็กอายุ 5 - 11 ปี ร้อยละ 5.8 โดยพบเด็กชายที่อ้วนร้อยละ 7 และเด็กหญิงที่อ้วนร้อยละ 4.82²

ภาวะอ้วนทำให้เกิดปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อโรคต่างๆ เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคเมตาบอลิกและความผิดปกติของฮอร์โมนต่างๆ ของร่างกาย รวมถึงภาวะการเข้าสู่วัยรุ่นก่อนวัยด้วย

นิยามของโรคอ้วน

ปัจจุบันชมรมต่อมไร้ท่อในเด็กได้เผยแพร่ BMI chart for Thai children โดยอ้างอิงข้อมูลจากสำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2563 และ WHO Growth Standard กำหนดนิยาม: Overweight BMI SDS > +2 ถึง +3 และ Obesity BMI SDS > +3³

ความสัมพันธ์ของโรคอ้วนและภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของโรคอ้วนต่อระยะเวลาในการเข้าสู่วัยรุ่นที่เร็วขึ้นในเด็กชายและเด็กหญิง⁴ พบว่า การเพิ่มขึ้นของ Adipose tissue ในเด็กผู้หญิงสัมพันธ์กับการเข้าสู่วัยรุ่นที่เร็วขึ้นและการมีประจำเดือนเร็วขึ้น ในขณะที่เด็กผู้ชายมีการเข้าวัยรุ่นที่แตกต่างกันระหว่างเด็กที่มีน้ำหนักเกินและเด็กอ้วน ซึ่งเป็นได้ทั้งเข้าวัยรุ่นช้าและเร็วก่อนวัย

เมื่อเข้าสู่เข้าวัยรุ่นจะเกิดการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน Gonadotropin releasing hormone (GNRH) แบบ pulsatile ซึ่งจะไปกระตุ้น Hypothalamic Pituitary gonadal axis (HPG axis) ให้เกิดการสร้างฮอร์โมนเพศ

Adipose tissue ทำหน้าที่เป็นต่อมไร้ท่อที่ผลิต Adipokines รวมถึง Adipokines ที่ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน และ Leptin เป็นฮอร์โมนที่สร้างจากเนื้อเยื่อไขมันที่มีการทำงานในการช่วยควบคุมการใช้พลังงานของร่างกาย และควบคุม HPG axis โดย Leptin จะเป็นตัวบ่งชี้ถึงการสะสมไขมันของร่างกาย และจะกระตุ้น Hypothalamic GnRH pulse generator เมื่อร่างกายมีพลังงานเพียงพอต่อการเข้าสู่วัยรุ่น อย่างไรก็ตามฮอร์โมน Leptin มีความแตกต่างระหว่างเพศชายและเพศหญิง โดยในเพศหญิง Leptin จะสูงขึ้นก่อนการเริ่มต้นเข้าสู่วัยรุ่น และมีระดับสูงที่สุดก่อน Gonadotropin peak ในขณะที่เด็กผู้ชาย พบว่า ระดับ Gonadotropin peak ไม่สัมพันธ์กับ Leptin peak⁵ มีการศึกษาที่พบว่า ฮอร์โมนเพศชาย (Testosterone) จะยับยั้งการหลั่งของ Leptin ในขณะที่ฮอร์โมนเพศหญิง (Estrogen) จะกระตุ้นการหลั่ง Leptin จาก Adipocytes⁶ การที่ Leptin มีผลต่อการหลั่ง GnRH ต่างกันระหว่างเพศหญิงและเพศชาย อาจส่งผลให้เกิดการเข้าสู่วัยรุ่นเร็วในเด็กผู้หญิงที่อ้วนและการเข้าสู่วัยรุ่นช้าในเด็กผู้ชายที่อ้วน

นอกจากนั้นการที่ร่างกายมีไขมัน (Adiposity) มากขึ้นจะกระตุ้นให้เกิดการเข้าวัยรุ่นเร็วขึ้น โดยที่โรคอ้วนจะกระตุ้นต่อมหมวกไตให้สร้าง Androgen เพิ่มขึ้น และ Adipose tissue มีเอนไซม์ Aromatase ที่สามารถเพิ่มการเปลี่ยน Androgen เป็น Estrogen โดยไม่ขึ้นกับระดับ Gonadotropin ในเด็กหญิงการเพิ่มขึ้นของ Estrogen จะกระตุ้นให้เข้าวัยรุ่นเร็วขึ้น ซึ่งตรงกันข้ามกับเด็กผู้ชาย⁷

ผลกระทบของโรคอ้วนต่อการวินิจฉัยภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย

ในการซักประวัติเพื่อประเมินภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย จะซักประวัติการเริ่มมีลักษณะทางเพศที่เปลี่ยนแปลง ประวัติการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว เพื่อประเมินระยะการเข้าวัยรุ่น ซึ่งในเด็กอ้วนจะพบอัตราการเจริญเติบโตที่เพิ่มขึ้นได้โดยที่ยังไม่จำเป็นต้องเกิดจาก Growth spurt ในช่วง Puberty จากการศึกษา Patterns ของการเจริญเติบโตในวัยเด็กของเด็กอ้วน พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ Linear growth

ในช่วงวัยเด็ก จากการที่ Adipose tissue หลั่งสารที่มีผลต่อ Growth hormone IGF-1 axis และส่งผลให้ กระตุ้นการเจริญของ Epiphyseal growth plate (EGP)⁸ และในเด็กผู้หญิง ประวัติการมีหน้าอกในระยะ เริ่มต้นจะถูกบดบังด้วยลักษณะสรีระที่มีไขมันมากขึ้น รวมทั้งไขมันที่หน้าอก (Lipomastia) ทำให้ครอบครัว เข้าใจว่ามีหน้าอกเนื่องจากอ้วน

ในการตรวจร่างกายที่สำคัญ คือ การประเมินเจริญเติบโตภาวะ Growth spurt การประเมิน Sexual maturation ตาม Tanner Staging^{9,10} ในผู้ป่วยโรคอ้วนจะส่งผลให้การสังเกตการเปลี่ยนแปลงของ เต้านมยากกว่าเด็กที่มีน้ำหนัปกติหรือผอม ซึ่งจะแยก Lipomastia จาก Glandular tissue ได้ Areolae ได้ยาก ต้องอาศัยการตรวจร่างกายที่ชัดเจน โดยแนะนำให้ตรวจในท่านอนจะสามารถตรวจได้ชัดเจนกว่า

ผลกระทบต่อ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การเอกซเรย์อายุกระดูก (Bone age) ในการวินิจฉัยภาวะ CPP เราจะพบว่ามี Advanced bone age (ถ้าอายุกระดูกแก่กว่าอายุจริงมากกว่า 2 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือมากกว่า 2 ปี ถือว่าอายุ กระดูกแก่กว่าอายุจริง) ซึ่งในเด็กอ้วนก็มักจะพบมี Advanced bone age ได้โดยที่ยังไม่จำเป็นต้องเป็น สวาก่อนวัย¹¹ ซึ่งจะทำให้การวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง CPP, Peripheral puberty ยากขึ้น

2. การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและฮอร์โมน การวินิจฉัยภาวะ GnRH-dependent CPP ใน ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ค่า basal LH ที่ ≥ 0.3 mIU/L หรือการทำ GnRH stimulation test ในกรณีที่ค่า baseline ต่ำกว่า cut off point แต่มีอาการที่เข้าได้กับ CPP หรือมีภาวะ Progression of puberty โดยถ้าพบค่า peak LH > 5.0 mIU/L เป็นการบ่งชี้ว่ามีการกระตุ้นการทำงานของ HPG axis มีการศึกษา พบว่า ระดับ basal LH ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างเด็กอ้วนและไม่อ้วน แต่มีการศึกษาที่พบว่า ในกลุ่มเด็กอ้วนอาจมี peak LH และ LH/FSH ratio ที่ต่ำกว่าใน early stage of puberty ส่งผลให้เกิด false negative GnRH stimulation test ได้¹²

3. การส่งตรวจ MRI บริเวณต่อมใต้สมอง ในเด็กผู้ชายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CPP ทุกราย เนื่องจากโอกาสเกิดจากพยาธิสภาพได้สูง ในเด็กผู้หญิงสาเหตุส่วนใหญ่ของ CPP มักเป็น Idiopathic และ ในปัจจุบันที่พบร่วมกับภาวะอ้วนมากขึ้น ทำให้มีข้อถกเถียงถึงความจำเป็นในการปรับเกณฑ์อายุในการส่ง ตรวจ MRI แต่มีการศึกษา พบว่า BMI ไม่ส่งผลต่อโอกาสเกิดความผิดปกติของระบบประสาท¹³ ดังนั้น จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคที่มีสาเหตุจาก CNS lesion โดยเฉพาะในเด็กที่มีอาการก่อนอายุ 6 ปี ต้องทำ MRI Brain and Pituitary gland ทุกราย สำหรับอายุ 6 - 8 ปี ให้พิจารณาตามประวัติและการตรวจ ร่างกายที่สงสัยความผิดปกติของระบบประสาท และในเด็กอ้วนเกณฑ์ในการพิจารณาส่งตรวจ MRI ไม่ แตกต่างจากเด็กที่น้ำหนักปกติ

การรักษาภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย

การรักษาภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัยขึ้นกับการวินิจฉัยโรคว่าสาเหตุเป็นจาก CPP หรือ PPP ในกลุ่ม PPP ทำการรักษาตามสาเหตุ เช่น การตัดเนื้องอกหรือถุงน้ำออก การหยุดยาที่ได้รับ Exogenous sex steroid

ส่วนการรักษาภาวะ CPP ในปัจจุบันมีการใช้ยากกลุ่ม GnRH agonist เพื่อลดการหลั่งของ Pulsatile LH และ FSH โดยจะมีการพิจารณาในการใช้ยา คือ ภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัยนั้นมีผลต่อ



ความสูงในวัยผู้ใหญ่ หรือภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัยส่งผลต่อการดูแลหรือปัญหาสังคม เช่น การมีประจำเดือนในอายุน้อยซึ่งไม่สามารถดูแลตัวเองได้ในช่วงอายุนั้น การรักษาด้วย GnRH จะทำให้ไม่มีการกระตุ้นของ Pituitary gonadotrophs, Desensitize และลดระดับของ LH FSH และการสร้าง Sex steroid ซึ่งจะหยุดยั้งการพัฒนาการของวัยรุ่น และ Bone age advancement ซึ่งจะช่วยให้ระยะเวลาของการเจริญเติบโตได้นานขึ้น ช่วยรักษาระดับความสูงเมื่อโตเต็มที่ มีการศึกษาถึงผลของ GnRH ในเด็กอ้วน พบว่าได้ผลในการยับยั้งภาวะ Precocious puberty, Slow bone age advancement, Preserve adult height ได้ไม่แตกต่างกัน¹⁴

บทสรุป

โรคอ้วนในเด็กเป็นภาวะที่พบได้บ่อยขึ้นในปัจจุบันร่วมกับการเป็นสาวก่อนวัยในเด็กผู้หญิง การศึกษาใกล้เคียงพบว่า เกิดจากภาวะดื้อต่อ Leptin ดื้อต่ออินซูลิน และการสร้าง Adrenal hormone ที่มากขึ้น โรคอ้วนทำให้มีอัตราการเจริญเติบโตในช่วงวัยเด็กที่เพิ่มมากขึ้นและมี Advanced bone age ได้ การประเมินภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัยในเด็กอ้วนต้องอาศัยการตรวจร่างกายที่ชัดเจน แยกภาวะ Lipomastia จาก glandular tissue และการแปลผล Investigation โดยเฉพาะ GnRH test จำเป็นต้องพิจารณาด้วยความรอบคอบ การส่งทำ MRI brain และ Pituitary gland รวมถึงการพิจารณาการรักษาตามข้อบ่งชี้ไม่แตกต่างกันทั้งเด็กที่อ้วนและไม่อ้วน

ส่วนการที่จะลดความเสี่ยงกับภาวะการเป็นสาวก่อนวัยที่เกิดจากโรคอ้วนสามารถทำได้โดยการควบคุมน้ำหนักให้เป็นไปตามเกณฑ์มาตรฐาน เน้นการจัดโภชนาการที่เหมาะสม และสนับสนุนการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ เพื่อไม่ให้มีภาวะน้ำหนักเกิน อย่างไรก็ตามการเกิดภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัยเกิดได้จากหลายปัจจัยดังที่กล่าวมาแล้ว การควบคุมน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ อาจไม่สามารถป้องกันการเกิดภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัยจากสาเหตุอื่นๆ ได้ แต่อย่างน้อยก็จะทำให้เด็กมีการเจริญเติบโตที่เหมาะสมและมีสุขภาพแข็งแรงลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคต่างๆ ในวัยผู้ใหญ่ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Liu G, Guo J, Zhang X, Lu Y, Miao J, Xue H. Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study. BMC Pediatr 2021;21(1):509. doi: 10.1186/s12887-021-02936-1 .
2. Yamborisut U, Mo-Suwan L. Prevalence of childhood and adolescent obesity in Thailand: a review. J Med Assoc Thai 2014;97(1):44-51.
3. Thai Society for Pediatric Endocrinology. BMI chart for Thai children. [Internet]. [cited 2022 December 15]. Available from: <https://thaipedendo.org/thai-bmi-chart/>.
4. Huang A, Reinehr T, Roth CL. Connections between obesity and puberty. Curr Opin Endocr Metab Res 2020;14:160-8. doi: 10.1016/j.coemr.2020.08.004.
5. Rutters F, Nieuwenhuizen AG, Verhoef SP, Lemmens SG, Vogels N, Westerterp-Plantenga MS. The relationship between leptin, gonadotropic hormones, and body composition during puberty in a Dutch children cohort. Eur J Endocrinol 2009;160(6): 973-8.



6. Casabiell X, Piñeiro V, Vega F, De La Cruz LF, Diéguez C, Casanueva FF. Leptin, reproduction and sex steroids. *Pituitary* 2001;4(1-2):93-9.
7. Crocker MK, Stern EA, Sedaka NM, Shomaker LB, Brady SM, Ali AH, et al. Sexual dimorphisms in the associations of BMI and body fat with indices of pubertal development in girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(8):E1519-29.
8. Shalitin S, Gat-Yablonski G. Associations of obesity with linear growth and puberty. *Horm Res Paediatr* 2022;95(2):120-36.
9. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
10. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45(239):13-23.
11. Oh MS, Kim S, Lee J, Lee MS, Kim YJ, Kang KS. Factors associated with advanced bone age in overweight and obese children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020;23(1):89-97.
12. Tenedero CB, Oei K, Palmert MR. An approach to the evaluation and management of the obese child with early puberty. *J Endocr Soc* 2021;6(1):bvab173.
13. SM Ng, Kumar Y, Cody D, Smith CS, Didi M. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child* 2003;88(5):414-8;discussion 414-8.
14. Kim HR, Nam HK, Rhie YJ, Lee KH. Treatment outcomes of gonadotropin-releasing hormone agonist in obese girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22(4):259-65.