



14

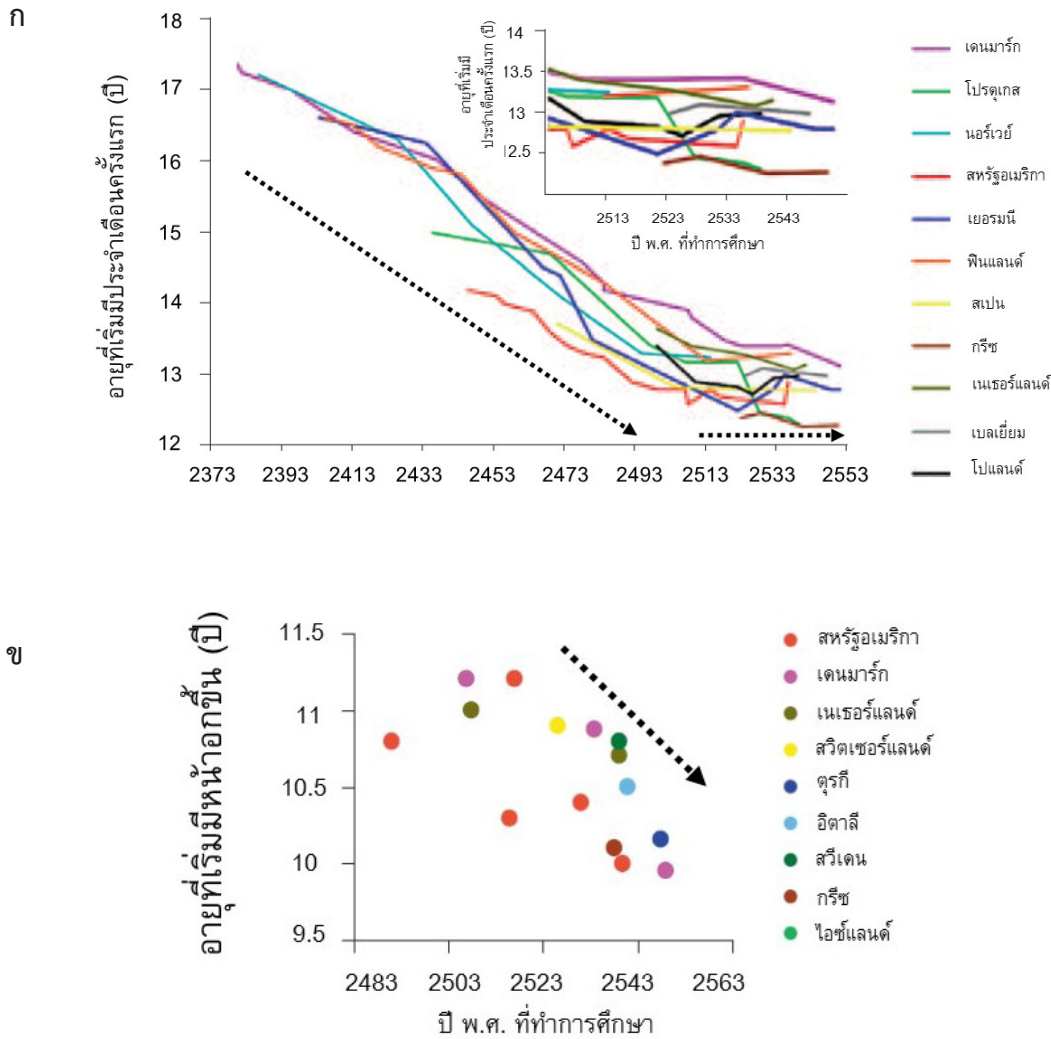
การเข้าวัยสาวที่อายุเท่าใดถือว่าก่อนวัยอันควร (When is Puberty Considered to be Early?)

นพ. วิชิต สุพรศิลป์ชัย

ในระยะเวลา 20-30 ปีที่ผ่านมาพบว่า เด็กหญิงเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก (menarche) ที่อายุน้อยลงในหลายประเทศทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกา กลุ่มประเทศยุโรปและเอเชีย การเข้าวัยสาวเริ่มต้นจากการทำงานของไฮโปธาลามัส ต่อมาใต้สมองและรังไข่ โดยอาศัย Gonadotropin releasing hormone (GnRH), gonadotropins ได้แก่ Luteinizing hormone (LH) และ Follicle stimulating hormone (FSH) และ estrogen ตามลำดับ หลังจากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายตามลำดับขั้นตอน (Tempo of puberty) คือ มีหน้าอกขึ้น มีสิ่ว กลิ่นตัว อัตรการเพิ่มส่วนสูงมากขึ้น และเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกหลังจากนั้นประมาณ 1.5-2 ปี การมีประจำเดือนเป็นสัญลักษณ์ที่สำคัญของการเป็นวัยรุ่นที่แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงทางสรีระอย่างรวดเร็ว รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงทางด้านอารมณ์และการเข้าสังคม การมีประจำเดือนบอถึงวุฒิภาวะของการเป็นผู้ใหญ่และมีความพร้อมในการเจริญพันธุ์ การศึกษาในด้านของระบาดวิทยาที่เกี่ยวข้องกับการเข้าวัยสาวก่อนวัยนั้น ส่วนใหญ่จะใช้อายุของการเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกมาศึกษา เนื่องจากมีข้อมูลพบว่า ในเด็กหญิงที่เริ่มมีหน้าอกขึ้นค่อนข้างเร็วมักจะมีระยะเวลาในการเปลี่ยนแปลงทางเพศทุติยภูมินานกว่าเด็กหญิงที่เริ่มมีหน้าอกขึ้นที่อายุปกติ (slow progression of puberty) ดังนั้น ในเด็กหญิงเหล่านี้มักจะเริ่มมีประจำเดือนที่อายุปกติ นอกจากนี้อายุของการเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกยังเป็นตัวบ่งชี้ (indicator) ที่สำคัญของสุขภาพในอนาคด้วย

ข้อมูลอายุของการเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกมีแนวโน้มลดลงในทุกทวีปทั่วโลก ดังแสดงในรูปที่ 1 เป็นข้อมูลอายุของการเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกจากประเทศสหรัฐอเมริกาและกลุ่มประเทศในยุโรปหลายประเทศ เช่น นอร์เวย์ เดนมาร์ก โปรตุเกส เยอรมนี ฟินแลนด์ สเปน กรีซ เนเธอร์แลนด์ เบลเยียมและโปแลนด์ ซึ่งอายุของการเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกลดลงอย่างรวดเร็วจากอายุ 17 ปีเป็น 13 ปี ในช่วง พ.ศ. 2373-2493 แต่หลังจาก พ.ศ. 2513 พบว่าอายุของการเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกเริ่มคงที่ หรือลดลงเล็กน้อยเฉลี่ยประมาณ 2.5-4 เดือน แต่ที่น่าสนใจ คือ

อายุของการเริ่มมีหน้าอกลดลงอย่างรวดเร็วจาก 11 ปีเหลือ 9-10 ปีในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา¹ ข้อมูลในประเทศแถบเอเชีย เช่น ในประเทศจีนพบว่าอายุเฉลี่ยมัธยฐานของการเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกในประเทศจีน คือ 12.7, 12.5 และ 12.2 ปี ใน พ.ศ. 2548, 2553 และ 2557 ตามลำดับ²

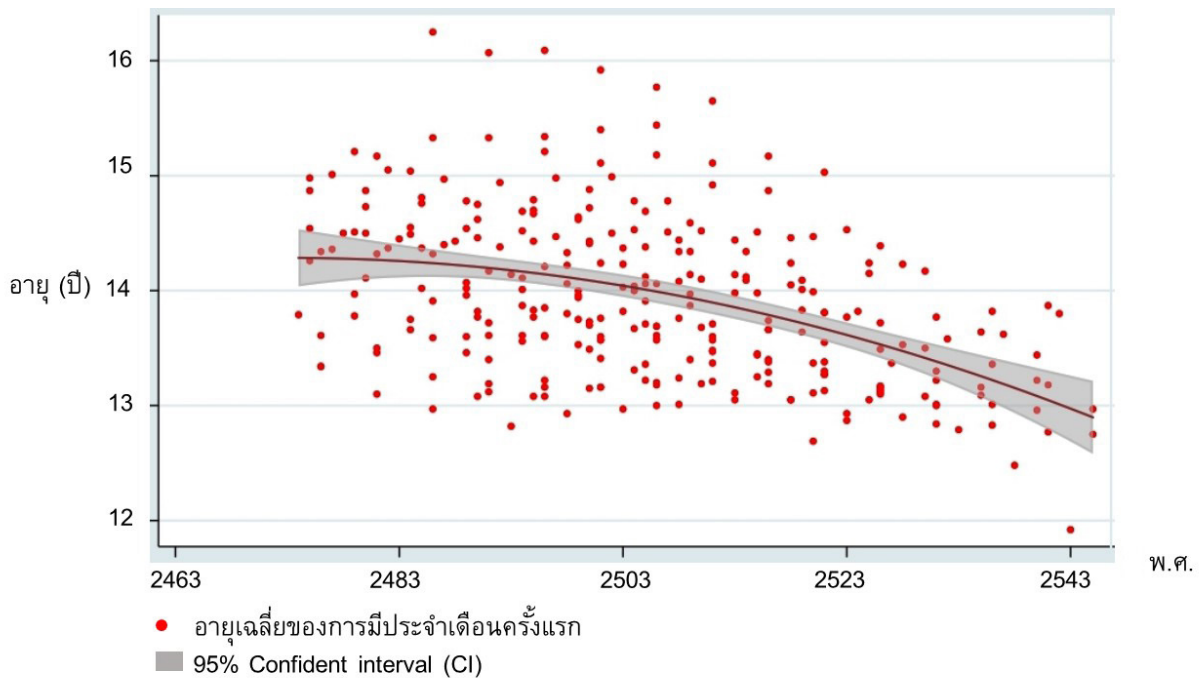


รูปที่ 1 แสดงอายุของการมีประจำเดือนครั้งแรก ตั้งแต่ พ.ศ. 2373 ถึง 2553 (ก) และอายุของการเริ่มมีหน้าอกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2483 ถึง 2553 (ข) ในประเทศสหรัฐอเมริกาและกลุ่มประเทศยุโรป (ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิงที่ 1)

พงษ์ศักดิ์ น้อยพยัคฆ์และคณะทำการศึกษาอายุของการมีประจำเดือนครั้งแรกของเด็กหญิงไทยในกรุงเทพมหานคร โดยรวบรวมเด็กหญิงที่เกิดตั้งแต่ พ.ศ. 2540-2546 พบว่าอายุเฉลี่ยของการมีประจำเดือนลดลงตามลำดับดังนี้ 12.6, 12.5, 12.1, 11.8, 11.3, 10.8 และ 9.5 ปีเมื่อนำข้อมูลทั้งหมดมาวิเคราะห์พบว่าอายุเฉลี่ยของเด็กหญิงไทยที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก คือ 11.8 ± 1.0 ปีและอายุน้อยที่สุดที่มีประจำเดือนอยู่ที่ 8.2 ปี³ และพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการมีประจำเดือนเร็ว คือ พ.ศ.เกิดของเด็กหญิงเหล่านี้ แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับปัจจัยอื่น ๆ เช่น เวลาที่ใช้ในการอ่านหนังสือ ดูทีวี เล่นเกม อายุของบิดาและมารดาตอนเด็กเกิด น้ำหนักตัว ชนิดของโรงเรียน และดัชนีมวลกาย⁴ สมจิตร จารูรัตน์ศิริกุลและคณะ ได้ทำการสำรวจในเด็กนักเรียนหญิงจำนวน 2,140 ราย อายุ 6-18 ปี ระหว่าง พ.ศ. 2554-2555 พบว่าอายุเฉลี่ยมัธยฐานที่เริ่มมีหน้าอก คือ 9.6 ปี (พิสัย 9.4-9.8) และอายุเฉลี่ยมัธยฐานที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก คือ 12.2 ปี (พิสัย 11.9-2.4)⁵ นงนภัส จิรวุฒินันท์และคณะทำการประเมินการพัฒนาของหน้าอกตามระยะ Tanner โดยกุมารแพทย์ ในเด็กนักเรียนหญิงจำนวน 503 ราย อายุ 7-16 ปี ใน พ.ศ. 2554 พบอายุเฉลี่ยของการเริ่มมีหน้าอก คือ 10.1 ± 1.2 ปี และอายุเฉลี่ยมัธยฐานของการเริ่มมีหน้าอก คือ 9.3 ปี (พิสัย 7.8-13.4) และอายุเฉลี่ยที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก คือ 11.6 ± 0.8 ปี และอายุเฉลี่ยมัธยฐานที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก คือ 11.6 ปี (พิสัย 10.0-14.0)⁶ ข้อมูลจากทั้งสองการศึกษาดังกล่าวเป็นตัวแทนของเด็กหญิงจากภาคใต้และภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย จะเห็นว่าอายุของการเข้าวัยสาวใกล้เคียงกัน ถึงแม้ว่าอายุของการเข้าวัยสาวจะดูเร็วขึ้นเมื่อเทียบกับข้อมูลก่อนหน้านี้ แต่เมื่อพิจารณาความสูงตอนเป็นผู้ใหญ่ (final adult height) ยังคงไม่มีการเปลี่ยนแปลงมากเมื่อเทียบกับในอดีต

สาเหตุที่อธิบายว่าทำไมเด็กหญิงในปัจจุบันเข้าวัยสาวเร็วกว่าในอดีตยังไม่ทราบแน่ชัด การเริ่มต้นของการเข้าวัยสาวถูกควบคุมด้วยปัจจัยทั้งทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม^{7,8} ปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นสิ่งสำคัญที่กำหนดอายุของการเข้าวัยสาว ยีนต่าง ๆ ที่กำหนดการเข้าวัยสาวนั้นได้มาจากการศึกษาในกลุ่มภาวะเข้าวัยสาวก่อนวัย (precocious puberty) เช่น *KISS-1 Metastasis Suppressor (KISS1)*, *Delta Like Non-Canonical Notch Ligand 1 (DLK1)* และ *Makorin Ring Finger Protein 3 (MKRN3)* และภาวะเข้าวัยสาวล่าช้า (delayed puberty) เช่น *Tachykinin Receptor 3 (TACR3)* ยีนเหล่านี้มีผลต่อการหลั่งฮอร์โมน Gonadotropin releasing จากไฮโปธาลามัส การเจริญพัฒนาของต่อมใต้สมอง การผลิตและการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน และการตอบสนองแบบย้อนกลับของฮอร์โมนเพศ (peripheral feedback) นอกจากนี้ยังพบว่าอายุของการเข้าวัยสาว หรือการเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรคนั้นยังมีความสัมพันธ์กับอายุของการเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกของมารดาด้วย⁹ ส่วนปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่ออายุของการเข้าวัยสาวนั้นมีหลากหลายปัจจัย แต่ปัจจัยที่ได้รับความสนใจกันมาก คือ ภาวะน้ำหนักเกิน (overweight) และอ้วน (obesity) มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างลำดับเบสที่แตกต่างกันในจีโนมของยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับการเข้าวัยสาว และยีนในโรคอ้วน (genome wide association studies) พบว่ามีการทับซ้อนกันของยีนในสองภาวะหรือโรคดังกล่าว คือ มีการเชื่อมโยงกันระหว่างน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในวัยทารก อายุที่เริ่มเข้าวัยสาวเร็วขึ้น และความอ้วนตอนเป็นผู้ใหญ่ กลไกที่อาจเป็นไปได้ในการอธิบายความสัมพันธ์ดังกล่าว คือ ความอ้วนตอนวัยเด็ก ส่งผลให้ร่างกายเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว และเข้าวัยสาวเร็วกว่าที่ควร ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ทางสิ่งแวดล้อมอีกมากมายที่อาจมีความสัมพันธ์กับอายุของการเริ่มเข้าวัยสาวดังนี้ คือ เศรษฐฐานะ¹⁰ ระดับการศึกษาของผู้ปกครอง

การดูจ่อ เป็นต้น ด้วยเหตุผลว่าอายุของการเข้าวัยสาวอาจมีความสัมพันธ์กับเศรษฐกิจและสังคม Leone T และคณะ ได้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลอายุของการเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกในกลุ่มประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลาง รวม 27 ประเทศดังนี้ คือ อียิปต์ กาบอง กานา อินเดีย อินโดนีเซีย คีร์กีซสถาน โมร็อกโก ฟิลิปปินส์ เซเนกัล ตุรกี ยูกันดา อุซเบกิสถาน เป็นต้น พบว่าอายุของการเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกลดลงเช่นกัน คือ จาก 14 ปีเป็น 13 ปี ระหว่าง พ.ศ. 2473 ถึง 2543¹¹ ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงอายุของการมีประจำเดือนครั้งแรกในกลุ่มประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลางรวม 27 ประเทศตั้งแต่ พ.ศ. 2473 ถึง 2543 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 11)

ปัจจุบันมีการศึกษากันอย่างกว้างขวางถึงผลของสารรบกวนการทำงานของระบบต่อมไร้ท่อ (endocrine disrupting chemicals, EDCs) ต่อภาวะเข้าวัยสาวก่อนวัย สารรบกวนการทำงานของระบบต่อมไร้ท่อ คือ สารที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ หรือสารที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาด้วยวัตถุประสงค์ต่าง ๆ แล้วมีผลรบกวนการสร้าง การผลิต การหลั่งและการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน โดยเฉพาะฮอร์โมนเพศ สารรบกวนการทำงานของระบบต่อมไร้ท่อหลายชนิดที่ถูกรายงานว่ามียุทธศาสตร์คล้ายฮอร์โมน estrogen หรือมีฤทธิ์ต้านฮอร์โมน androgen กลไกของสารรบกวนการทำงานของระบบต่อมไร้ท่อต่อการเข้าวัยสาวนั้นอาจเกิดจากสารเหล่านี้ไปมีผลโดยตรงต่ออวัยวะที่ควบคุมแกน hypothalamic-pituitary-ovary หรือมีผลทางอ้อมต่อการเข้าวัยสาวโดยผ่านความอ้วน (obesogens) สารรบกวนการทำงานของระบบต่อมไร้ท่อที่ได้รับการศึกษาถึงผลของสารนั้นต่ออายุของการเข้าวัยสาว หรือภาวะเข้าวัยสาวก่อนวัย ได้แก่ bisphenol A (BPA), phthalate esters, pesticides (dichlorodiphenyltrichloroethane หรือ DDT, pyrethroids), dioxins และ polychlorinated biphenyls (PCBs) และ flame retardants

(polybrominated biphenyls หรือ PBB, polybrominated diphenyl ethers หรือ PBDEs)¹² การศึกษาในประเทศไทยเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างสาร BPA และ phthalate esters และภาวะเข้าวัยสาวก่อนวัยในเด็กหญิงพบว่า สารทั้งสองดังกล่าวมีปริมาณสูงกว่าในกลุ่มเด็กที่มีภาวะเข้าวัยสาวก่อนวัยเมื่อเทียบกับเด็กที่เข้าวัยสาวปกติ โดยไม่ได้สัมพันธ์กับภาวะน้ำหนักเกินหรืออ้วน^{13, 14}

ในปัจจุบันมีความกังวลว่าการรับประทานเนื้อไก่ที่อาจมีการปนเปื้อนฮอร์โมนเพศและเป็นสาเหตุของการเข้าวัยสาวหรือไม่เพิ่มมากขึ้น Abdulmoein E. Al-Agha และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบตัดขวางโดยการสำรวจเด็กหญิงอายุ 6-14 ปี จำนวน 568 รายในประเทศซาอุดีอาระเบีย โดยใช้แบบสอบถามเพื่อประเมินระยะ Tanner ของการเปลี่ยนแปลงทางเพศทุติยภูมิ และชนิดของอาหารที่รับประทาน เช่น เนื้อไก่ เนื้อวัว อาหารขยะ มันฝรั่งทอด ผัก ผลไม้ กาแฟและน้ำอัดลม เพื่อดูว่าชนิดอาหารเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการเข้าวัยสาวเร็วหรือไม่ ผลการศึกษาพบว่า การรับประทานไก่มีความสัมพันธ์กับอายุที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁵ แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้อาจเกิดจากการที่มีเด็กที่มีประจำเดือนแล้วจำนวนน้อยที่อยู่ในการศึกษา A. Subashree ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับผลของการรับประทานเนื้อไก่ในเด็กวัยรุ่นหญิงในประเทศอินเดียพบว่า การรับประทานไข่ไก่ หรือเนื้อไก่ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับภาวะเข้าวัยสาวก่อนวัย¹⁶ จะเห็นว่าความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานเนื้อไก่และอายุของการเข้าวัยสาว หรือภาวะเข้าวัยสาวก่อนวัยนั้นยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจน เนื่องจากยังมีการศึกษาไม่มากเพียงพอ และยากที่จะสรุปผลดังกล่าว อย่างไรก็ตามมีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับรูปแบบของการรับประทานอาหารและการดำเนินชีวิต (lifestyle) ส่วนใหญ่สรุปว่าการรับประทานอาหารที่เป็นอาหารขยะ (junk food) และการใช้ชีวิตแบบไม่ค่อยเคลื่อนไหว (sedentary lifestyle) ทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้น และมีผลทางอ้อมต่ออายุของการเข้าวัยสาวที่เร็วขึ้น^{17,18}

อายุของการเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกไม่ว่าจะเร็ว หรือช้ากว่าปกตินั้นอาจมีผลกระทบต่อสุขภาพในอนาคตของเด็กหญิงเหล่านี้เมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่ การมีประจำเดือนครั้งแรกที่อายุน้อยกว่าปกติ มีรายงานว่าเพิ่มปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเต้านม¹⁹⁻²¹ โรคอ้วน²² โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคเบาหวาน²³ มะเร็งเยื่อบุมดลูกและการแท้ง ส่วนผลเสียของการมีประจำเดือนครั้งแรกล่าช้ากว่าปกติที่มีรายงาน คือ โรคกระดูกพรุน²⁴ โรควิตกกังวลและซึมเศร้า²⁵

กล่าวโดยสรุป ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลโดยรวมของประเทศไทยเกี่ยวกับอายุของการเข้าวัยหนุ่มสาวและอายุของการมีประจำเดือนครั้งแรก ซึ่งมีความสำคัญในการกำหนดนิยามของภาวะเข้าวัยหนุ่มสาวก่อนวัยเพื่อให้ตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุ ทำการดูแลรักษาอย่างเหมาะสม และเพื่อการติดตามโรคต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นตามมาในอนาคตในเด็กหญิงที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกเร็วหรือช้ากว่าปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Hormone research in paediatrics* 2012; 77: 137-45.
2. Lei Y, Luo D, Yan X, et al. The mean age of menarche among Chinese schoolgirls declined by 6 months from 2005 to 2014. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2021; 110: 549-55.
3. Noipayak P, Rawdaree P, Supawattanabodee B, Manusirivithaya S. Age at menarche and performance intelligence quotients of adolescents in Bangkok, Thailand: a cross-sectional study. *BMC pediatrics* 2016; 16: 87.
4. Noipayak P, Rawdaree P, Supawattanabodee B, Manusirivithaya S. Factors associated with early age at menarche among Thai adolescents in Bangkok: A cross-sectional study. *BMC women's health* 2017; 17: 16.
5. Jaruratanasirikul S, Chanpong A, Tassanakijpanich N, Sriplung H. Declining age of puberty of school girls in southern Thailand. *World journal of pediatrics : WJP* 2014; 10: 256-61.
6. Jirawutthinan N, Panamonta O, Jirawutthinan N, Suesirisawat C, Panamonta M. The age of onset of pubertal development in healthy Thai girls in Khon Kaen, Thailand. *Asian Biomedicine* 2012; 6: 859-65.
7. Jahanfar S, Lye MS, Krishnarajah IS. Genetic and environmental effects on age at menarche, and its relationship with reproductive health in twins. *Indian journal of human genetics* 2013; 19: 245-50.
8. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2010; 8: 115.
9. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Egemen A. The factors affecting the relation between the menarcheal age of mother and daughter. *Child: care, health and development* 2005; 31: 303-8.
10. Moodie JL, Campisi SC, Salena K, Wheatley M, Vandermorris A, Bhutta ZA. Timing of Pubertal Milestones in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)* 2020; 11: 951-9.
11. Leone T, Brown LJ. Timing and determinants of age at menarche in low-income and middle-income countries. *BMJ global health* 2020; 5.
12. Lee JE, Jung HW, Lee YJ, Lee YA. Early-life exposure to endocrine-disrupting chemicals and pubertal development in girls. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism* 2019; 24: 78-91.

13. Srilanchakon K, Thadsri T, Jantarat C, Thengyai S, Nosoognoen W, Supornsilchai V. Higher phthalate concentrations are associated with precocious puberty in normal weight Thai girls. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2017; 30: 1293-8.
14. Supornsilchai V, Jantarat C, Nosoognoen W, Pornkunwilai S, Wacharasindhu S, Soder O. Increased levels of bisphenol A (BPA) in Thai girls with precocious puberty. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2016; 29: 1233-9.
15. Al-Agha AE, Saeedi RJ, Tatwany BaO. Correlation between Nutrition and Early Puberty in Girls Living in Jeddah, Saudi Arabia. *J Women's Health Care* 2014; 4.
16. Anantaraman S. Impact of poultry consumption by adolescent females – An analytical study. *Drug Invention Today* 2020; 13: 1220-3.
17. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001; 108: 347-53.
18. Shearrer GE, Sadler JR, Papantoni A, Burger KS. Earlier onset of menstruation is related to increased body mass index in adulthood and altered functional correlations between visual, task control and somatosensory brain networks. *Journal of neuroendocrinology* 2020; 32: e12891.
19. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer investigation* 1988; 6: 245-54.
20. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The Lancet Oncology* 2001; 2: 133-40.
21. Sufian SN, Masroor I, Mirza W, Butt S, Afzal S, Sajjad Z. Evaluation of Common Risk Factors for Breast Carcinoma in Females: a Hospital Based Study in Karachi, Pakistan. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2015; 16: 6347-52.
22. Almuhlafi M, Jamilah KA, Almutairi AF, Salam M. Relationship between early menarche, obesity, and disordered eating behaviors: a school-based cross-sectional survey in Northern Saudi Arabia. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 2018; 11: 743-51.
23. Yang L, Li L, Peters SAE, et al. Age at Menarche and Incidence of Diabetes: A Prospective Study of 300,000 Women in China. *American journal of epidemiology* 2018; 187: 190-8.
24. Mendoza-Romo MA, Ramírez-Arriola MC, Velasco-Chávez JF, Rivera-Martínez JG, de Jesús RN, Valdez-Jiménez LA. [Parity and menarche as risk factors for osteoporosis in postmenopausal women]. *Ginecología y obstetricia de México* 2014; 82: 75-82.
25. Zhu J, Chan YM. Adult Consequences of Self-Limited Delayed Puberty. *Pediatrics* 2017; 139.