

## Uticaj ishrane na nastanak prevremenog puberteta kod dece Influence of Nutrition on the Development of Precocious Puberty in Children

Snežana Marković- Jovanović<sup>1</sup>, Jovanović Aleksandar<sup>1</sup>, Živković Zorica<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

**Sažetak** Pubertet je tranzitorna faza u razvoju deteta praćena intenzivnim rastom i sticanjem reproduktivne sposobnosti. Na početak puberteta utiču mnogobrojni činioci: genetski faktori, neuropeptidi i glikoproteini, gonadotropini, polni hormoni kao i ishrana deteta. Poremećaji ishranjenosti nastali unosom hiperkalorijske hrane uvode dete u gojaznost koja je praćena preranim polnim sazrevanjem. Sastav hrane, aditivi, hormonska suplementacija imaju uticaj na preuranjenu seksualnost deteta. S druge strane, stanja smanjene uhranjenosti deteta mogu biti praćene odloženim, odnosno zakasnelim pubertetom. Prevremeni pubertet se definiše kao pojava sekundarnih seksualnih karakteristika kod devojčica pre navršene 8-e, a kod dečaka pre 9-e godine života. Antropometrijske karakteristike deteta na samom rođenju mogu biti faktori rizika za prevremeno polno sazrevanje. Naime, deca rođena sa porođajnom masom manjom od 2500g, kao i SGA novorođenčad ("mali prema gestacionoj starosti" - small for gestational age), ali i manja porođajna dužina su antropometrijski parametri koji su direktno povezani sa ranijim pubertalnim sazrevanjem. Cilj rada je da analiziramo publikovane rezultate o značaju i uticaju hrane na nastanak preuranjenog pubertetskog razvoja

**Cljučne reči:** prevremeni pubertet, ishrana, aditivi, hormonski suplementi

**Summary** Puberty represents a transitory phase of children's development associated with intensive growth and increase of reproductive capacity. Many factors can trigger the onset of puberty – genetic condition, neuropeptide and glycoprotein concentrations, gonadotropins and sex-hormone secretion as well as dietary changes. Eating disorders caused by hypercaloric food intake may induce obesity in children, which is accompanied by premature puberty. On the other hand, reduced nutrition may lead to delayed puberty. Premature puberty is defined as the appearance of secondary sexual characteristics in girls before the age of 8, and in boys before the age of 9 years. Anthropometric characteristics at birth may be risk factors for premature puberty. Namely, children born with a birth weight of less than 2500 g, as well as SGA newborns ("small for gestational age"), but also a shorter birth length are anthropometric parameters that are directly related to earlier onset of puberty. The aim of this paper is to analyze the published results on the importance and impact of food on the development of premature pubertal development.

**Key words:** precocious puberty, diet, additives, hormonal supplements

### Uvod

Pubertet je životno doba tokom koga se dešava polno sazrevanje; povezan je sa složenim anatomskim i funkcionalnim promenama koje omogućuju sticanje sposobnosti za reprodukciju. Pubertetski razvoj uključuje rast i sazrevanje primarnih polnih odlika i pojavu sekundarnih polnih karakteristika (1). To je period fizičkog i psihosocijalnog razvoja.

Većina devojčica ulazi u pubertet u uzrastu od 8 do 15godine, a dečaci između 10 i 15 godine sa maksimumom pubertetskog razvoja u 13-oj godini (2). Prevremeni pubertet se definiše kao razvoj dojke (B2, Tanner) pre navršene 8

godine života kod devojčica i/ili početak pubične maljavosti pre 9-e godine kod dečaka, odnosno pojava menarhe pre 10-e godine starosti devojčice.

Prevremeni pubertet je pojava ranog seksualnog sazrevanja koji se po etiologiji klasifikuje na gonadotropin zavisni, odnosno centralni (kompletni ili pravi) pubertet, gonadotropin nezavisni pubertet i nekompletan prevremeni razvoj. Klinički prevremeni pubertet može biti iziseksualan ili heteroseksualan.

Najčešći oblik prevremene polne zrelosti kod devojčica jeste izolovani porast dojki, odnosno prevremena telarha (telarcha praecox). Ona se definiše kao prevremeni izolovani porast dojki u odsustvu drugih pubertetskih

znakova (ubrzan rast, progredijentno koštano sazrevanje, promene u veličini uterusu). Ova pojava se najčešće sreće kod devojčica u uzrastu od 20-24 meseca. Etiologija ovog stanja je nepoznata, u pojedinim slučajevima mala ovarijalna cista može tranzitorno da sekretuje estrogene. Jedna od pretpostavki razmatra prevremenu aktivaciju hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine, sa efektom samo na FSH. Inhibin B sekretuju granulosa ćelije u malim antralnim folikulima, pod dejstvom je FSH i ima parakrinu ulogu u sintezi estradiola (3).

Centralni prevremeni pubertet (CPP) je najčešći oblik pravog pubertetskog sazrevanja deteta. Incidenca CPP u detinjstvu je 1 na 5,000 dece i deset puta je učestaliji kod devojčica. Ovaj poremećaj nastaje ranom aktivacijom hipotalamusno-hipofizno-gonadne osovine; u skladu je sa hromozomskim i gonadnim polom jedinke a po kliničkoj slici odgovara fiziološkom pubertetu (rast dojki, pubična maljavost, porast volumena testisa, intenzivni rast u visinu, ubrzano koštano sazrevanje).

U klasifikaciji etioloških faktora koji uzrokuju prevremeni seksualni razvoj deteta, opisuje se egzogeni i/ili jatrogeno uneti hormoni (estrogeni ili testosteron) preko hrane, lekova, kozmetičkih sredstava. Istraživanja i publikovani radovi pokazuju da neadekvatnom ishranom deteta može da se obrazloži čak više od 25% varijacija u nastanku i razvoju pubertetskih promena.

#### Uticaj male porođajne mase na vreme polne zralosti

Mnogobrojne studije su ispitivale povezanost između fetalnog razvoja, male porođajne težine (<2500g) i nastanka puberta. SGA (small for gestational age, mali za uzrast,) reprezentuje grupu dece čija je težina ili dužina tela manja od očekivane prema gestacionoj starosti i polu deteta. Internacionalno Neonatološko društvo, kao i međunarodna asocijacija pedijatrijskih endokrinologa, prihvatila je definiciju SGA kao novorođenče čija je porođajna masa ili dužina manja za 2SD od medijane porođajne težine za grupu novorođene dece rođene iste gestacione nedelje ili su ispod 10 percentila za uzrast. Jedan od mogućih mehanizama, odgovornih za pojavu prevremenog puberteta kod hipotrofične odojčadi i/ili SGA, je akumulacija visceralnog masnog tkiva u ranom detinjstvu, uslovljavajući insulinsku rezistenciju i hiperinsulinizam koji ima ključnu ulogu u razvoju hiperandrogenizma (4). Porast nivoa adiponektina, IGF-1 i triglicerida u uzrastu ekspanzivnog rasta ove dece između druge do 4. godine života, uzrokuju glukoznu intoleranciju i recipročno, insulinsku rezistenciju. Prema poznatoj studiji (5) Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), kombinacija male porođajne mase i ubrzanje postnatalnog prirasta u težini uzrokuje porast totalne i centralne adipoznosti, sa posledičnim skokom koncentracije IGF-1 oko 5-e godine a snižavanje insulinske senzitivnosti u 8-oj godini (6).

Ispitivanja pokazuju da se prevremena pubarha javlja kod čak 35% dece rođenih kao SGA. Naime, kod ove dece postoji fetalna adrenalna hipoplazija s niskim nivoima dehidroepiandrosterona (DHEA). Nakon rođenja, a pogotovo u one dece koja naprave rani i izdašni fenomen

"catch-up growth", akceleracija u produkciji adrenalnih androgena postaje izražena, time i šansa za rano razvijanje pubarhe kod deteta i sindroma policističnih jajnika kod devojčica. Dečaci rođeni kao SGA imaju visok nivo folikulo stimulišućeg hormona (FSH) i nizak nivo inhibina B kao i volumen testisa tokom adolescencije. Kod devojčica rođenih kao SGA, pored ranije telerhe i pojava menarhe je ranija, za oko 5-10 meseci u odnosu na populaciju devojčica rođenih sa prosečnom telesnom masom. Otkriveno je da je kod njih stopa ovulacije smanjena, a primenjene terapijske mere za smanjenje insulinske rezistencije, povećavaju indeks ovulacije (7).

#### Interakcije između ishrane, hormonske koncentracije i pubertetskog rasta

Ishrana je jedan od značajnih faktora koji omogućavaju normalan rast i razvoj deteta. Hiperkalorijska ishrana i neuravnoteženi obroci često imaju za posledicu gojaznost kod dece. Mnogobrojne longitudinalne studije su pokazale da na progresiju puberteta zdravih dečaka i devojčica, utiče telesna masa deteta sa kojom ulaze u pubertetske godine. Veći BMI u godinama koje prethode pubertetu (6-8 godina) i postojanje centralne adipoznosti kod deteta, rezultirali su bržim i ranijim pubertalnim razvojem. Nađena je (8) izražena pozitivna korelacija između količine masnog tkiva tela u uzrastu od 7 godina i razvijenosti dojke sa 9 godina života.

Tokom puberteta, dešavaju se promene u građi tela i proteinskom metabolizmu, pod uticajem nekoliko hormonskih mehanizama. Pubertetski porast telesne visine nastaje sinergističkim dejstvom povećane sekrecije gonadalnih polnih hormona (pre svega testosterona), porastom somatotropnog hormona, IGF-1 i povećanom koncentracijom insulina. Tokom puberteta, slobodni insulin, IGF-1 i IGF-1 korelišu pozitivno sa retencijom leucina, smanjuju leucinsku oksidaciju i omogućavaju proteinsku iskoristljivost. IGF-1 usporava energetski gubitak i šteti belančevine.

Predpostavlja se da i hormon leptin ima izuzetno značajnu ulogu u povezanosti između telesne mase (gojaznost) i ranijeg puberteta. Povećana koncentracija leptina u gojazne dece ima ulogu u regulaciji apetita kao i u nastanku puberteta i uspostavljanju reproduktivnih funkcija. Ovu ulogu, leptin ostvaruje STAT-3 mehanizmom. STAT-3 gen je deo familije STAT gena koji su neophodni za sintezu proteina unutar ćelija. Leptin direktno stimuliše oslobađanje GnRH, odnosno gonadotropina, te se na taj način uspostavlja dobro poznata uzročno-posledična veza porasta telesne mase i nastanka puberteta. Evidentna je i polna dihotomija u produkciji leptina – sa jednakom količinom masnog tkiva žene imaju više leptina od muškaraca, budući da testosteron povratno inhibira produkciju leptina, a estrogeni ne. Stoga nivo leptina raste u pubertetu kod devojčica sve vreme, dok u dečaka nakon stadijuma 3 po Turneru pod dejstvom testosterona počinje da pada i takav ostaje i kod odraslih muškaraca (9). Poremećaji ishrane kao anorexia nervosa i bulimija, malapsorpcioni sindromi i/ili

hronične bolesti creva mogu dovesti do zakasnelog puberteta.

Shodno tome, GnRH stimuliše sekreciju LH i FSH iz hipofize, što zauzvrat stimuliše gonade koje luče testosteron i estradiol. (10).

U fiziološkom pubertetu, kod devojčica se kao prvi znak uočava rast dojki uslovljen povećanom sekrecijom estrogena. Ali, estrogeni koji uslovljavaju razvoj grudi ne moraju biti odraz povećane ovarijalne aktivnosti. Naime, masno tkivo sadrži aromatazu koja može da stvara estrogene iz andogenih prekursora (androstendiona). Iz tog razloga, često postoji dijagnostička dilema etiologije rasta dojki kod devojčica; da li porast nastaje kao posledica aktivnosti (u centralnom prevremenom pubertetu) ili je reč o izolovanoj telarhi, kao rezultat ektraglandularno povećane koncentracije estrogena i veće količine masnog tkiva unutar dojke (11).

Potencijalni mehanizam (12), koji doprinosi povećanju estrogena u gojaznosti je i smanjenje hepatičkog metabolizma estrogena. Pored toga, peripubertalna gojaznost povezana je sa smanjenjem globulina koji veže polni hormon (SHBG) izazvanog insulinom, što povećava bioraspoloživost polnih steroida, uključujući estradiol.

Kispeptini, produkti KISS1 gena i GPR54 sistema su nedavno otkriveni faktori koji učestvuju u kontroli pubertetskog razvoja. Ovi peptini su stimulatori gonadotropne sekrecije, primarno kroz stimulaciju gonadotropin-rileasing hormona (GnRH). Kispeptini ostvaruju svoj efekat na osnovu perifernih signala, uključujući gonadalne steroide ali i prema nutritivnom statusu deteta. Studije na glodarima pokazuju značajnu pozitivnu korelaciju između energetske statusa jedinke i KISS1 stimulacije; to znači da sa povećanjem BMI, postoji i povećana sekrecija gonadotropnih hormona, a time i pojačana sekrecija polnih hormona (estrogena, odnosno testosterona).

Prateći preporuke Američkog vodiča pravilne ishrane iz 2010 godine (13, 14, 15), devojčicama uzrasne grupe od 9 do 13 godina, za pravilan rast i razvoj, potrebno je 1400 do 2200 kalorija a u uzrastu 14 do 18 godina 1800 do 2400 kalorija dnevno. Dečacima starosti 9-13 godina za dnevne potrebe sa minimalnom fizičkom aktivnošću potrebno je 1600 do 2600 kalorija, a u uzrastu 14 do 18 godine broj potrebnih dnevnih kalorija iznosi 2000 do 3200. Za devojčice i dečake koji su fizički intenzivno aktivni broj dnevnih potrebnih kalorija može biti i 5000.

Peripubertetska gojaznost kod devojčica je u korelaciji sa hiperandrogenemijom. Naime, istraživanje sprovedeno od strane grupe nemačkih naučnika pokazuje da kod devojčica sa prepubertetskom ili pubertetskom gojaznošću, nivo testosterona znatno povećan, a koncentracija SHBG (kod 26%- 44% ispitanika) snižena. Primećeno je da postoji značajno veći porast DHEA-S tokom godine kada je dete imalo najveći porast BMI u poređenju sa godinom kada je porast BMI niži (16). Ovo sugerše da povećanje telesne masti može igrati kritičnu ulogu u uključivanju izlučivanja adrenalnih androgena i adrenerge. Studija iz Francuske otkrila je da 32,5% devojčica sa pojavom pubične maljavosti između 4 i 8 godina ima BMI > 2SD u odnosu na normalne vrednosti i da je korelacija između vrednosti BMI i seruma

DHEA-S bila veoma značajna. Studija rađena na grupi američkih devojčica pokazuje da je nivo slobodnog testosterona bio 5 puta viši u gojaznih devojčica u periodu pre početka do sredine puberteta. (Tanner stadijum 1-3) (17).

Nenormalno lučenje luteinizirajućeg hormona (LH), takođe može doprineti hiperandrogenemiji koja je povezana sa gojaznošću. LH je stimulan za proizvodnju androgena u ćelijama jajnika i ključni permisivni faktor hipendrogenemije u PCOS.

Pored dokazanog efekta koji prekomerna telesna masa ima na raniju pojavu pubertetske zrelosti, veliki broj epidemioloških studija (18), ukazuju da sastav i kvalitet unetih namirnica utiče na pojavu puberteta. Studija objavljena 2012 god. pokazuje da deca koja su dominantno hranjena namirnicama i proteinima biljnog porekla ulaze u pubertet 7 meseci kasnije, za razliku od dece u čijoj ishrani su bili zastupljeni proteini životinjskog sastava. Ispitivanje (19) pokazuje i da konzumiranje soje (tri puta nedeljno) ne utiče na ranu pojavu menarhe kod devojčica

Medjutim, rana pojava menarhe (pre 10. godine uzrasta) je u korelaciji sa konzumiranjem energetskih napitaka. Ustanovljena je rana menarha kod 8.3% devojčica koje su konzumirale kofeinske i zaslađene (bezalkoholne) napitke u periodu od 6 meseci (20). Bezalkoholna pića su uglavnom napici sa šećerom i dodatim zaslađivačima koji uzrokuju trenutno povećanje koncentracije insulina u cirkulaciji. Njihova konzumacija je prediktivna za raniju menarhu zbog metaboličkih promena posredovanih insulinom i povećanom sekrecijom polnih hormona, pored povećanog BMI. Kasnija pojava menarhe uočena je kod devojčica u čijoj ishrani su bila zastupljena biljna vlakna.

Poslednjih godina, sve je više polemike o uticaju hemijskih supstanci iz namirnica i hormonskoj suplementaciji hrane. Specifični fokus dat je uticaju estrogenskih preparata, -ksenoestrogena. O njegovom delovanju na zdravlje dece diskutuje se s obzirom da pojedini proizvodi kao herbicidi, pesticidi, fungicidi kao i plastična ambalaža sadrže ovaj hemijski supstrat. Neki od njih se koriste u proizvodnji i pakovanju hrane, dok se fitoestrogeni nalaze u velikoj količini u nekim biljkama. Američka agencija za hranu i lekove (FDA) je definisala da je bezbedna koncentracija estrogena koja se dodaje u hrani količina manja od 1% dnevne sekrecije hormona kod dece prepubertetskog uzrasta. To bi značilo da je maksimalna količina egzogeno unetog estrogena kod 6-ogodišnjeg dečaka 0,043ng/dnevno a za devojčice 3,24ng/24 h u obliku 17β estradiola. Hormonska egzogena ingestija najčešće zavisi od količine estrogena koja se u prehrambenoj industriji dodaje mesu. Oslanjajući se na podatke Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO), komiteta za aditive, najniža koncentracija hormona je kod netretiranog telećeg mesa 0,11ng/kg mesa a najveća koncentracija se nalazi u jetri steone krave, 1027ng/kg.

Izraženo matematički, unos 100g telećeg mesa može da uzrokuje maksimalno 1600ng dnevnog unosa estrogena.

U studiji objavljenj 2015 god. utvrđena je pozitivna korelacija između korišćenja dečijih plastičnih igraćaka i rane pojave telarhe (21). Naime, kod 16,7% ispitanica

utvrđeno je da je korišćenje igračka od plastike u ranom detinjstvu uslovalo rani nastanak pubertetskih karakteristika. U istoj studiji potvrđeno je da je konzumiranje vode iz plastičnih flaša kod 25,4% ispitane dece imalo za posledicu ranu pojavu pubarhe.

Pored direktnog hormonskog efekta koji se ostvaruje konzumiranjem namirnica, niz studija ukazuju na uticaj aditiva i hemijskih derivata na pubertetski razvoj i zdravlje deteta uopšte. Studija urađena na 40 devojčica predpubertetskog uzrasta, pokazala je da izloženost preparatima dihlorodifenildikloetilena (DDE), ftalata (DEHP) i fenola, kao ksenoestrogenskih preparata, uzrokuje porast koncentracije polnih hormona bez učešća gonodotropina. Ksenoestrogeni su prisutni u predmetima koji se nalaze u okruženju dece: plastične boce, plastični materijal za pakovanje, kozmetika, pesticidi, pojedinim sapuni i šamponi.

Podatke o štetnom uticaju ftalata (organska jedinjenja, na bazi polivinil hlorida, DEHP) na predpubertetsku dečiju populaciju, uzrasta 6 do 10.5 godina nalazimo u studiji grupe tajvanskih istraživača, objavljene 2016 godine. Ftalati se upotrebljavaju u građevinskim materijalima, lepku, pesticidima, tekstilu, sredstvima za čišćenje, kozmetičkim preparatima, dečijim igračkama, medicinskim uređajima, ambalaži... Ftalati se mogu naći u plastičnim delovima različitih proizvoda namenjenih za opštu upotrebu, ali i u polivinil podovima, kablovima, crevima i obloženim tkaninama, pa i na koricama knjiga. U studiji objavljenoj u časopisu „International Journal of Andrology“(22) navodi se da izloženost ovim materijama utiče na endokrini sistem kao i na bitne razvojne procese. Navodi se da ftalati utiču na embrionalni razvoj hipotalamusa koji u kasnijem razvojnom dobu utiče na smanjenu proizvodnju testosterona kod dečaka, a čak do 40% mladih muškaraca u nekim zemljama imaju slabiji kvalitet sperme.

Suplementacija ishrane ftalatima može da utiče i na odlaganje pojave pubertetskih znakova. Studija (23) se zasnivala na određivanju koncentracije ftalata u urinu dece izložene peroralnom unosu DEHP kao emulgatora u hrani. Njihovi rezultati ukazuju na negativnu korelaciju između koncentracije DHEP u urinu dece sa njihovom visinom, telesnom masom, koštanom /hronološkom starošću, IGF-1., odnosno da su kod dece koja su koristila ovu hranu primećene seksualne karakteristike nakon 14-e godine života.

Posledice prevremenog polnog razvoja prvenstveno se odnose na nizak rast koji ova deca ostvare u adultnom uzrastu, što je posledica brzog i ranog koštanog sazrevanja. Kod nelečene dece sa centralnim prevremenim pubertetom definitivna visina se nalazi u rasponu od 150 do 154 cm kod devojčica odnosno 151 do 156 cm kod dečaka i pokazuje negativnu korelaciju sa vremenom početka prevremenog puberteta. Deca se često sreću sa psihosocijalnim problemima a neretko stupaju ranije u seksualne odnose, skloniji su korišćenju narkotika, poremećajima ponašanja i samoizolaciji.

Devojčice sa ranijom pojavom menarhe u većem su riziku za depresiju u periodu rane adolescencije (24), a takođe, prevremeni pubertet je nezavisni faktor rizika za nastanak

povećanog krvnog pritiska, u adultnom uzrastu kao i dijabetesa tip 2 (25).

Prevremeni pubertet kod dece, pre svega kod devojčica je sve učestaliji a poslednjih dve decenije, najčešće je posledica gojaznosti. Uticaj ishrane na nastanak ove pojave se bazira na kvantitativnom (količinskom) efektu hrane, odnosno prekomernoj telesnoj težini i povećanom masnom tkivu koje aktivira intracelularne i hormonske mehanizme. Poremećaji ishrane praćeni unosom male količine hrane /kalorija, kao anorexia nervosa i bulimija, malapsorpcioni sindromi i hronične bolesti creva mogu dovesti do zakasnelog puberteta.

### Zaključak

I pored svih nabrojanih analiz, rezultata i podataka iz literature, rizik za razvoj prevremenog puberteta izlaganjem estrogenima (ili androgenima) iz okruženja i hrane je veoma mali, s obzirom da se sprovede rigorozne tehnološke kontrolne mere.

### Literatura:

1. Vlaški J, Katanić D. Fiziologija puberteta i poremećaja pubertetskog razvoja; Pedijatrija, Urednici Bogdanović R., Radlović N., 2016; II; 1244-1249.
2. Sarah-Jayne Blakemore, Stephanie Burnett, and Ronald E Dahl The Role of Puberty in the Developing Adolescent Brain. *Hum Brain Mapp.* 2010; 31(6): 926–993. DOI: 10.1002/hbm.21052, PMID: 20496383
3. Choubtum L, Mahachoklertwattana P, Sriprapradang A, Preyasombat C. Gonadotropin-releasing hormone testing in premature thelarche. *J Med Assoc Thai* 1999;82 Suppl 1:33-38. PMID: 10730515
4. Sangita Yadav and D Rustogi Small for Gestational Age: Growth and Puberty Issues *Indian Pediatr* 2015;52: 135-140.
5. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Low serum adiponectin levels in subjects born small for gestational age: impact on insulin sensitivity. *Int J Obes.* 2006;30:83-7, doi: 10.1038/sj.ijo.0803106, PMID: 16231036
6. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child.* 2005;90: 2582-61. DOI: 10.1136/adc.2004.053959.
7. Ashraf Soliman, Vincenzo De Sanctis and Rania Elalaily. Nutrition and pubertal development. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18(Suppl 1): S39–S47, DOI: 10.4103/2230-8210.145073
8. Buyken AE, Karaolis-Danckert N, Remer T. Association of prepubertal body composition in healthy girls and boys with the timing of early and late pubertal markers. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jan; 89(1):221-30, DOI: 10.3945/ajcn.2008.26733
9. Živić S, Ćirić V, Stanković S. Gojaznost i udružene bolesti u detinjstvu, *Medicinski glasnik*, vol. 15, 2010; 47-58
10. Xu YQ, Li GM, Li Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(1):69-75 doi: 10.1016/j.jped.2017.03.010
11. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2009; 20(5):23 7-42 DOI: 10.1016/j.tem.2009.02.004 PMID: 19541497

12. Christine M. Burt Solorzano, Christopher R. McCartney. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. doi: 10.1530/REP-10-0119, PMID: 20802107
13. Caprio S, Cline G, Boulware S, Permanente C, Shulman GI, Sherwin RS. Et al. Effects of puberty and diabetes on metabolism of insulin-sensitive fuels. *Am J Physiol.* 1994; 266(6Pt 1):E885-91, DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.08.046, PMID: 20888012
14. Van Weissenbruch MM, Engelbregt MJ, Veening MA, Delemarre-van de Waal HA. Fetal nutrition and timing of puberty. *Endocr Dev.* 2005;8:15–33, DOI: 10.1159/000084084
15. Hernández MI, Mericq V. Impact of being born small for gestational age on onset and progression of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22(3):463-476. DOI: 10.1016/j.beem.2008.02.003.
16. Reinehr T, de Sousa G, Roth CL, Andler W. Androgens before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(10):5588-5595. PMID: 16014405, DOI: 10.1210/jc.2005-0438
17. McCartney CR, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA et al. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(5):1714-1722. PMID: 16492701 DOI: 10.1210/jc.2005-1852
18. Cheng G, Buyken AE, Shi L, Karaolis-Danckert N, Kroke A, Wudy SA, Degen GH, Remer T. Beyond overweight: nutrition as an important lifestyle factor influencing timing of puberty. *Nutr Rev.* 2012; 70(3):133-152, PMID: 22364156, DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00461.x
19. Gina Segovia-Siapco, Peter Pribis, Mark Messina, Keiji Oda and Joan Sabaté. Is soy intake related to age at onset of menarche? A cross-sectional study among adolescents with a wide range of soy food consumption. *Nutrition Journal* volume 2014, 13: 54, DOI: 10.1186/1475-2891-13-54, PMID: 24889551
20. Koo MM, Rohan TE, Jain M, McLaughlin JR, Corey PN. A cohort study of dietary fibre intake and menarche. *Public Health Nutr.* 2002; 5(2):353-360. PMID: 12020388 DOI: 10.1079/PHN2002261
21. Abdulmoein E Al-Agha, Duaa Aiash and Bara'ah O Tatwany. The Relationship between Xenoestrogen Exposure and Early Puberty among Young Females Living in Jeddah, Saudi Arabia *Fam Med Med Sci Res* 2015; 4:4 DOI: 10.4172/2327
22. Swan F, Liu M, Hines RL, Kruse C, Wang JB, Redmon A, Weiss S. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boy. *International Journal of Andrology*, 2010; 259-269. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.01019.x
23. Yen-AnTsai, Ching-LingLin, Jia-WoeiHou et al. Effects of high di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) exposure due to tainted food intake on pre-pubertal growth characteristics in a Taiwanese population. *Environmental Research*. Volume 149, 2016; 197-205 DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.07.175 PMID: 29055577
24. Sequeira M, Lewis S, Bonilla C, Smith G, and Joinson C. Association of timing of menarche with depressive symptoms and depression in adolescence: Mendelian randomisation study. *Br J Psychiatry.* 2017; 210(1): 39–46. DOI: 10.1192/bjp.bp.115.168617
25. Ohlsson C, Bygdell M, Nethander M, Kindblom J. Early puberty and risk for type 2 diabetes in men. *Diabetologia.* 2020; 63:1141–1150 DOI/10.1007/S00125-008-0948-5

---

Primljen/Received: 30.08.2020.

Prihvaćen/Accepted: 12.1.2021.

---

**Correspondance to:**

Prof. dr Snežana Marković - Jovanović

Tel. 066 6663669

e- mail: Snezana.markovic.jovanovic@gmail.com

---

