



Pregled | Review

## Preuranjeni pubertet – Sazrijevaju li djeca prerano?

### Precocious puberty – Are children maturing more rapidly?

Nevena Krnić<sup>✉</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

#### Ključne riječi

PREURANJENI PUBERTET, PREMATURNA ADRENARHA, PREMATURNE TELARHE, GnRH AGONISTI

#### Key words

PRECOCIOUS PUBERTY, PREMATURE ADRENARCHE, PREMATURE TELARCHE, GnRH AGONISTS

**SAŽETAK.** Sumnja na preuranjeni pubertet čest je uzrok zabrinutosti roditelja i razlog pregleda u pedijatrijskim ambulantom. Stoga je potrebno znati razlikovati fiziološki pubertetski razvoj, benigne varijante puberteta i preuranjeni pubertet. Preuranjeni je pubertet razvoj sekundarnih spolnih oznaka prije 8. godine u djevojčica i prije 9. godine u dječaka. Može biti centralni ili periferni. Centralni preuranjeni pubertet češći je u djevojčica i najčešće je idiopatski, no može biti uzrokovan i različitim bolestima središnjeg živčanog sustava, što je češće slučaj u dječaka, te genetskim poremećajima. Periferni preuranjeni pubertet je rjeđi, a može biti posljedica prirodnih poremećaja, stečenih bolesti ili egzogene primjene hormona. Niz čimbenika okoliša povezuje se s povećanom učestalosti preuranjenog puberteta, od čega se u novije vrijeme izdvaja pandemija COVID-19. Obradu djeteta s preuranjenim pubertetom je potrebno ciljano usmjeriti kako bi se spriječila prekomjerna dijagnostika. Liječenje centralnog preuranjenog puberteta usmjereno je na djecu u koje progresija puberteta može ugroziti konačnu visinu u odrasloj dobi ili u koje pubertetski razvoj ima negativan psihosocijalni učinak. Preuranjeni pubertet povezuje se s različitim kroničnim bolestima, stoga je važno preventivnim mjerama smanjiti rizik njegove pojave.

**SUMMARY.** Suspected precocious puberty is a frequent reason for parental concern and examination of children. Therefore, it is mandatory to recognize and distinguish between physiological pubertal development, benign variants of puberty and precocious puberty. Precocious puberty is characterized with the development of secondary sexual characteristics before the age of 8 years in girls and before the age of 9 years in boys. It can be central or peripheral. Central precocious puberty is more common in girls and is most often idiopathic, but it can also be caused by various diseases of the central nervous system, which are more common in boys, or rarely by genetic disorders. Peripheral precocious puberty is less common, and it can result from congenital disorders, acquired diseases or exogenous use of hormones. Several environmental factors are associated with an increased frequency of precocious puberty, among which the recent COVID-19 pandemic is recognized as one of the stimuli. The evaluation of the child with precocious puberty should be stepwise and targeted, to prevent overdiagnosis. Central precocious puberty should be treated in children in whom the progression of puberty may compromise adult height or in whom pubertal development has a negative psychosocial effect. Precocious puberty is associated with various chronic diseases; therefore, it is important to stimulate preventive measures, to reduce the risk of its development.

Pubertetski je razvoj složen proces tjelesnog i psihološkog sazrijevanja koji u djevojčica najčešće počinje između 8. i 13. godine života, a u dječaka između 9. i 14. godine. Početak puberteta započinje pulsatilnom sekrecijom gonadotropin-oslobađajućeg hormona (eng. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) iz preoptičkog dijela hipotalamusa, koji potom potiče lučenje folikul-stimulirajućeg (FSH) i luteinizirajućeg (LH) hormona iz prednjega dijela hipofize, s posljedičnom aktivacijom spolnih žlijezda (jajnika i testisa) (1). Pulsatilna sekrecija GnRH pod utjecajem je kompleksne neuroendokrine mreže u hipotalamusu koju čine neuroni koji sintetiziraju neuropeptide kisspeptin, neurokinin B i dynorphin, te stanice glije (2). Brojni drugi neurotransmiteri mogu imati inhibicijski ili poticajni učinak na lučenje GnRH (glutamat, noradrenalin, GABA).

Aktivacija ovih procesa i njihova progresija posljedica je međudjelovanja genetskih čimbenika, metabo-

ličkih procesa te utjecaja okoline. Cjelogenomske asocijacijske studije (eng. *genome-wide association studies*, GWAS) otkrile su gotovo 400 genskih lokusa koji utječu na dob početka puberteta u oba spola i različitim etničkim skupinama (3). Genetska predispozicija objašnjava oko 50 – 80% razlika u dobi početka puberteta (4). Ne samo genetska podloga već i epigenetske promjene, uključujući i procese metilacije, mogu utjecati na dob početka puberteta (3). Adekvatan stupanj uhranjenosti djeteta i energetske rezerve preduvjet su za početak puberteta. Leptin, adipokin koji se luči iz adipocita, regulira homeostazu energije organizma, a njegove koncentracije koreliraju s rezervama masnoga

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Nevena Krnić, dr. med., Referentni centar Ministarstva zdravstva za pedijatrijsku endokrinologiju i dijabetes, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb, e-pošta: [nevena@krmich.com](mailto:nevena@krmich.com)

tkiva u tijelu. Kako djevojčice s višim indeksom tjelesne mase imaju raniji početak puberteta, pretpostavlja se da leptin ima permisivni učinak na pulsatilnu sekreciju GnRH u hipotalamusu (5). U složeni međuodnos regulacije početka puberteta uključeni su i drugi hormoni, signalni putevi i neurotransmiteri (6). Izloženost stresu također može potaknuti raniji početak puberteta. Kvaliteta i duljina sna utječu na sekreciju melatonina, koji posredno, djelovanjem na transkripciju kisspeptina i GnRH, može modulirati pubertetski razvoj (7).

Učinak kemijskih spojeva koji utječu na endokrini sustav (eng. *endocrine disrupting chemicals*, EDC), sve se više spominje u literaturi. Riječ je o kemijskim spojevima koji utječu na sintezu, sekreciju, vezanje, djelovanje i eliminaciju endogenih hormona, što može uzrokovati poremećaje funkcije fizioloških procesa i razvoj različitih bolesti (8). Ovi su spojevi široko zastupljeni u svakodnevnom životu. Kao mogući EDC-i koji utječu na pubertetski razvoj spominju se ftalati, bisfenol A, antibiotici, feromoni, pesticidi (6). Mnogi od ovih spojeva su obesogeni, odnosno stimuliraju nakupljanje bijeloga masnoga tkiva, čime posredno potiču raniji pubertetski razvoj (8).

Preuranjenim pubertetom smatramo početak razvoja sekundarnih spolnih oznaka prije 8. godine života u djevojčica, odnosno prije 9. godine u dječaka (1). Varijante preuranjenog puberteta su česte, osobito u djevojčica i stoga su često razlog zabrinutosti roditelja te pregleda primarnog pedijatra, pedijatrijskog endokrinologa ili ginekologa. Stoga je u svakodnevnom radu važno znati prepoznati i razlikovati uredan i patološki pubertetski razvoj te benigne varijante puberteta.

Iako je dob menarhe ostala uglavnom nepromijenjena, metaanaliza međunarodnih studija provedenih u posljednjih 30-ak godina (9), pokazala je da se prosječna dob pojave dojki, koja označava početak pravog puberteta u djevojčica, smanjuje za oko 3 mjeseca u svakom desetljeću. To zapravo znači da se produljilo razdoblje od prve pojave sekundarnih spolnih oznaka do punog pubertetskog sazrijevanja. Početak razvoja dojki između 7. i 8. godine života uočen je u do 10% djevojčica bijele rase (10). Za razliku od djevojčica, u dječaka nije zabilježen ovakav sekularni trend. Ovakav trend ranijeg razvoja sekundarnih spolnih oznaka u djevojčica, ali uz sporu progresiju, dovodi do značajnog porasta broja pregleda zbog sumnje na preuranjeni pubertet.

Preuranjeni pubertet može biti centralni (pravi, CPP) kada je posljedica prijevremene aktivacije hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine (HHG), ili periferni (lažni, PPP), koji je posljedica prekomjernog lučenja spolnih hormona neovisno o aktivnosti HHG osovine (11).

U djevojčica je češće riječ o CPP-u, dok je PPP češći u dječaka. Procijenjena prevalencija CPP-a jest oko

1:5000-100 000 u djece bijele rase, pri čemu je incidenција oko 10 puta veća u djevojčica nego u dječaka (12).

U oko 75 – 90% djevojčica i 25 – 60% dječaka CPP je idiopatski (13). Patološki uzorci CPP-a uključuju hipotalamičke hamartome, tumore mozga, kongenitalne malformacije mozga, hidrocefalus, meningomijelokelu, upalne bolesti mozga, perinatalnu asfiksiju i posljedice zračenja i traume mozga (11). Mlađa životna dob i muški spol čimbenici su rizika za povezanost CPP-a s bolestima središnjeg živčanog sustava.

Genetski uzroci CPP-a nisu često zastupljeni. Zasad je utvrđena povezanost CPP-a s mutacijama četiriju gena: *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3* i *DLK1*. Gen *KISS1R* kodira receptor na koji se veže kisspeptin, a mutacije s dobitkom funkcije dovode do CPP-a. Rijedak genetski uzrok CPP-a jest mutacija gena *KISS1* koji kodira ligand kisspeptin. Njegova mutacija dovodi do usporedne razgradnje kisspeptina, produljene intracelularne signalizacije i pojačana fiziološkog učinka (4). Najčešći genetski uzrok CPP-a i najčešći uzrok familijarnih oblika CPP-a jest mutacija gena *MKRN3* (*Makrorin Ring Finger Protein 3*), koji normalno ima inhibicijski učinak na aktivaciju sustava kisspeptin/GnRH u hipotalamusu (14). Gen *DLK1* modulator je adipogeneze, no način na koji utječe na CPP zasad nije razjašnjen.

Brojnim je studijama potvrđena povezanost višeg indeksa tjelesne mase i ranijeg početka puberteta u djece oba spola (6). Ukupni kalorijski unos u prepubertetskoj dobi (3 – 7,5 godina) povezan je s ranijim razvojem dojki, ranijim maksimalnim zamahom rasta i menarhom, neovisno o indeksu tjelesne mase u pubertetu (15). Učinak pojedinih makronutrijenata i tjelesne aktivnosti na pubertetski razvoj nije konzistentan u studijama provedenim u različitim dijelovima svijeta (8).

Učestalost PPP-a značajno je manja u odnosu na CPP, a može biti posljedica kongenitalnih poremećaja (primjerice kongenitalna adrenalna hiperplazija, McCune-Albrightov sindrom ili obiteljski preuranjeni pubertet muškog spola) ili stečenih bolesti (primjerice tumori ili ciste koji luče spolne hormone, teška primarna hipotireoza, izlaganje egzogenim spolnim hormonima) (11). Klinička slika može biti posljedica prekomjerne sekrecije estrogena, androgena ili njihove kombinacije.

Osim razlikovanja CPP-a i PPP-a, važno je razlikovati benigne varijante pubertetskog razvoja, odnosno prematurnu telarhu i prematurnu adrenarhu.

Prematurna telarha karakterizirana je izoliranim povećanjem žljezdanog tkiva dojki (do stupnja Tanner III, ali uz nerazvijene mamile), bez drugih znakova preuranjenog puberteta (bez ubrzanog rasta, progresije veličine dojki, ubrzanog koštanog dozrijevanja ili drugih znakova pubertetskog razvoja) (11). Tipično se uočava između 1. i 3. godine, iako uvećane dojke mogu

biti prisutne već po rođenju (16). Etiologija ovog poremećaja nije razjašnjena, a unatoč tome što najčešće nastupi spontana regresija promjena, preporučuje se redovno praćenje jer vrlo mali udio ove djece može progredirati prema CPP-u.

Prematurna adrenarha benigna je pojava koja je karakterizirana povišenim koncentracijama adrenalnih androgena, neovisno o aktivaciji HHG osovine, a klinički se očituje preuranjenim razvojem pubične ili aksilarne dlakavosti, pojačanim mirisom znoja i aknama. U više od 90% djece sa simptomima hipersekrecije androgena riječ je o prematurnoj adrenarhi. Kliničke promjene najčešće se uočavaju između 6. i 7. godine (16). Češće se nađe u pretilih djevojčica i djece rođene malene za gestacijsku dob. Oko 5 – 9 puta je češća u djevojčica nego u dječaka (17). Endokrinološka obrada najčešće uključuje mjerenje koncentracija testosterona, dehidroepiandrosteron-sulfata (DHEAs) i 17-hidroksiprogesterona (17-OHP). Dijagnoza se postavlja temeljem isključivanja drugih patoloških uzroka hipersekrecije androgena. Koncentracija DHEAs obično je blago povišena za kronološku dob, ali korelira sa stupnjem pubertetskog razvoja (16). Djeca obično imaju ubrzani rast i ubrzano koštano dozrijevanje, no visina je u odrasloj dobi uglavnom uredna (17). Iako je riječ o benignom stanju, preporučuje se praćenje kako bi se pravodobno procijenili i prepoznali drugih znakovi progresije puberteta ili virilizacije (11). Roditelje treba upozoriti na to da će promjene imati tendenciju blage progresije tijekom praćenja.

Prilikom pregleda i obrade djeteta sa sumnjom na preuranjeni pubertet, važno je isključiti fiziološke varijante pubertetskog razvoja, a u slučaju potvrde dijagnoze preuranjenog puberteta, utvrditi uzrok, stupanj progresije pubertetskih promjena i potrebu liječenja.

Klinički pregled djeteta sa sumnjom na preuranjeni pubertet uključuje antropološka mjerenja s procjenom brzine rasta i procjenu razvoja sekundarnih spolnih oznaka. Jedna od važnih značajki preuranjenog puberteta jest ubrzanje rasta. Stoga je prilikom upućivanja djeteta na pregled od iznimne važnosti dostupnost podataka o ranijem rastu i razvoju, odnosno o prethodnim mjeranjima tjelesne visine. U djevojčica je važno palpacijski razlikovati razvoj žljezdanog tkiva dojki od adipomastije, koja je česta pojava u pretilih djevojčica, dok je u dječaka važna procjena veličine testisa, pri čemu volumen veći od 4 mL označava početak pravog puberteta.

Laboratorijska obrada djeteta sa sumnjom na CPP obuhvaća mjerenje koncentracija FSH-a, LH-a i estradiola/testosterona. Uzorkovanje bi trebalo vršiti rano ujutro jer su tada koncentracije spolnih hormona najviše. Ako se upotrebljavaju ultrasenzitivni esej, već i mjerenje bazalne koncentracije LH može biti dostatno za postavljanje dijagnoze CPP-a. Bazalna koncentraci-

ja LH-a veća od 0,2 IU/L ili 0,3 IU/L odgovara pubertetskim razinama, no s obzirom na pulsatilno lučenje gonadotropina, normalne koncentracije LH-a ne isključuju CPP (11). Stoga je nerijetko potrebno ponavljanje laboratorijskih pretraga tijekom praćenja. U slučaju dvojbene rezultata obrade, preporučuje se učiniti stimulacijski test GnRH, pri čemu porast koncentracije LH-a iznad 5 IU/L upućuje na početak puberteta (18). Povišena koncentracija testosterona, izmjerena ujutro, upućuje na početak puberteta u dječaka. Koncentracije estradiola manje su informativne zbog slabe osjetljivosti laboratorijskih metoda na niske koncentracije estradiola te preklapanja izmjerenih vrijednosti između djevojčica prije i početkom puberteta. Stoga niske koncentracije estradiola ne isključuju preuranjeni pubertet (2). Mjerenje koncentracije inzulinu-sličnog čimbenika rasta-1 (eng. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) također može pomoći u dijagnostici preuranjenog puberteta jer njegove koncentracije rastu početkom puberteta, osobito u djevojčica (11). Laboratorijska obrada djeteta s PPP-om ovisi o kliničkoj slici, a uključuje mjerenje koncentracija adrenalnih androgena, tumorskih markera te drugih pretraga, ovisno o indikaciji. Rezultate laboratorijskih pretraga uvijek je potrebno interpretirati i usporediti s referentnim vrijednostima prema dobi i spolu.

Procjena koštane dobi (RTG snimka šake i zapešća) važan je dijagnostički kriterij u praćenju djeteta s preuranjenim pubertetom. Odstupanje koštane dobi veće od +2 SDS (više od 2 godine u odnosu na kronološku dob) upućuje na značajno ubrzano koštano dozrijevanje, no u samom početku preuranjenog puberteta odstupanje koštane dobi ne mora biti izraženo (19). Kako je procjena koštane dobi subjektivna metoda, prilikom upućivanja pacijenta pedijatrijskom endokrinologu preporučuje se priložiti RTG snimku (CD) zapešća radi mogućnosti dodatne procjene koštane dobi.

Magnetsku rezonanciju mozga u djece s CPP-om potrebno je učiniti u svih dječaka, u djevojčica mlađih od 6 godina, u djece s neurološkim simptomima te u djece s brzo progresivnim simptomima puberteta (20). U djevojčica između 6. i 8. godine koje nemaju neurološke simptome, potreba neuroradiološke obrade je dvojbena s obzirom na nizak rizik patoloških promjena u mozgu (25% u djevojčica <6 godina i 3% u djevojčica dobi 6 – 8 godina) (21).

Iako nije dio dijagnostičkih kriterija, ultrazvučni pregled jajnika i maternice dodatno olakšava dijagnozu CPP-a. Prije puberteta jajnici su volumenom manji od 2 cm<sup>3</sup>, s folikulima promjera manjeg od 9 mm, a maternica je tubularne strukture, duljine manje od 4 cm i promjera manjeg od 1,5 cm (22). Maternica kruškolikog oblika, volumen jajnika veći od 2 cm<sup>3</sup> i debljina endometrija >2 mm upućuju na CPP (23).

Zbog veće učestalosti patoloških uzroka preuranjenog puberteta u dječaka, potrebna je opsežnija labora-

torijska obrada i praćenje, a u slučaju CPP-a uvijek je potrebno učiniti MR mozga.

Prije odluke o početku terapije u djece s CPP-om preporučuje se praćenje progresije pubertetskog razvoja i brzine rasta tijekom 3 do 6 mjeseci s obzirom da neke djevojčice imaju sporo progresivnu varijantu CPP-a (24). U sporoprogresivnim varijantama, bez obzira na raniji početak puberteta, nije ugrožena očekivana konačna visina i stoga nije potrebno liječenje. U djevojčica sa stupnjem razvoja dojki po Tanneru II-III, normalnim rastom, niskim koncentracijama LH ( $<0,3$  mU/L), normalnom veličinom maternice i koštanoj dobi najvjerojatnije je riječ o sporoprogresivnom obliku te je potrebno samo redovito kliničko praćenje (23).

Pravi preuranjeni pubertet liječi se primjenom dugodjelujućih agonista GnRH, koji prolongirano visokom koncentracijom suprimiraju pulsatilno lučenje gonadotropina. Indikacije za uvođenje terapije jesu očuvanje potencijala rasta, odnosno prevencija preuranjenog zatvaranja epifiznih pukotina pod utjecajem spolnih hormona i preuranjenog završetka rasta te sprječavanje negativnog psihološkog učinka preuranjenog puberteta. Ako prethodno nije postojala indikacija za liječenje agonistima GnRH, no nastup menarhe bude izrazito stresan za djevojčicu, dolazi u obzir uvođenje terapije radi privremenog odgađanja menstruacijskog ciklusa. Terapiju agonistima GnRH potrebno je uvesti u djece s CPP-om u koje je kompromitirana konačno dosegnuta visina u odrasloj dobi, imaju brzoprogresivni oblik preuranjenog puberteta ili početak puberteta ima negativan učinak na psihičko i psihosocijalno sazrijevanje (24).

Primjena terapije zaustavlja daljnju progresiju puberteta, usporava brzinu rasta i koštano dozrijevanje, no učinak na konačno dosegnutu visinu ovisi o dobi početka terapije. U djevojčica u kojih je terapija započeta prije 6. godine života, najbolji je učinak na visinu u odrasloj dobi (prirast na visini u odrasloj dobi iznosi do + 9 – 10 cm u odnosu na procijenjenu visinu). Učinak u djevojčica u kojih je terapija uvedena između 6. i 8. godine jest varijabilan (prirast na visini 4,5 – 7,2 cm u odnosu na procijenjenu visinu), dok uvođenje terapije poslije 8. godine nema značajna učinka na konačnu visinu (24). U dječaka očekivana visina u odrasloj dobi uz terapiju agonistima GnRH jest za oko 4,1 cm viša u odnosu na procijenjenu, no nisu ispitane razlike učinkovitosti terapije s obzirom na dob početka liječenja (25).

Praćenje učinka liječenja temelji se na praćenju brzine rasta, redovitoj procjeni stupnja pubertetskog razvoja i procjeni koštane dobi. Ne postoji suglasje o dobi kada je optimalno prekinuti terapiju agonistima GnRH, već se odluka prilagođava potrebama bolesnika, odnosno temelji se na procjeni očekivane konačne

visine i psihičke prilagodbe pubertetskom razvoju, a dob progresije puberteta nastoji se uskladiti s pubertetskim razvojem vršnjaka (26).

Prekid terapije razmatra se pri koštanoj dobi od 12 – 12,5 godina u djevojčica te 13 – 13,5 godina u dječaka. Iznimno se primjena terapije može provoditi dulje ako je procijenjena konačna visina manja od 152 cm (u djevojčica). Menarha obično nastupi oko 1,4 godine nakon prekida terapije (24).

Liječenje PPP-a ovisi o etiologiji i obuhvaća različitu medikamentoznu i/ili kiruršku terapiju.

Raniji pubertetski razvoj povezuje se s različitim kroničnim i metaboličkim bolestima. Ranija dob menarhe ( $<12$  godine) povezuje se s višim indeksom tjelesne mase u odrasloj dobi, inzulinskom rezistencijom, hipertenzijom, rizikom za razvoj dijabetesa melitusa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti (27). Dob menarhe  $<11$  godina povećava rizik razvoja bilo koje maligne bolesti (*odds ratio*=2.45) (28), osobito horomonski ovisnih karcinoma (dojka, endometrij, jajnici). Rani početak puberteta u dječaka povezuje se s povećanim rizikom karcinoma testisa (29). Nema dokaza kako odgađanje puberteta prevenira razvoj kroničnih bolesti. Međutim, poznavanje rizika u osoba s ranijim početkom puberteta može usmjeriti preventivne postupke s ciljem usvajanja zdravih životnih navika, pravilne prehrane i izbjegavanja štetnih čimbenika koji mogu dodatno pridonijeti razvoju ovih kroničnih bolesti.

U svjetlu nedavne pandemije COVID-19, podatci u literaturi upućuju na značajno veću učestalost preuranjenog puberteta na globalnoj razini. U razdoblju nakon 2019. zabilježen je značajan porast broja djevojčica s pravim preuranjenim pubertetom i brzoprogresivnim varijantama puberteta (porast od 108% u Italiji), dok takve promjene nisu uočene u dječaka. Ovaj trend zabilježen je u gotovo svim dijelovima svijeta; kao mogući čimbenici rizika spominju se dugotrajno korištenje elektroničkim uređajima, smanjenje tjelesne aktivnosti, viši indeks tjelesne mase, manjak vitamina D, uporaba umjetnog svjetla, konzumacija nezdrave hrane, izlaganje duhanskom dimu te izlaganje visokoj razini stresa (5).

Mjere prevencije preuranjenog pubertetskog razvoja sukladne su mjerama prevencije pretilosti – usvajanje zdravih prehrambenih navika, redovita tjelesna aktivnost na otvorenom i dovoljna duljina i kvaliteta sna.

## LITERATURA

1. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:254-64. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00418-0.
2. Howard SR. Interpretation of reproductive hormones before, during and after the pubertal transition-Identifying health and disordered puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95:702-15. doi: 10.1111/cen.14578.

3. *Zhu J, Kusa TO, Chan YM*. Genetics of pubertal timing. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30:532-40. doi: 10.1097/MOP.0000000000000642.
4. *Gohil A, Eugster EA*. Delayed and Precocious Puberty: Genetic Underpinnings and Treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(4):741-57. doi: 10.1016/j.ecl.2020.08.002.
5. *Street ME, Ponzi D, Renati R, Petraroli M, D'Alvano T, Lattanzi C i sur*. Precocious puberty under stressful conditions: new understanding and insights from the lessons learnt from international adoptions and the COVID-19 pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1149417. doi: 10.3389/fendo.2023.1149417.
6. *Shi L, Jiang Z, Zhang L*. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1056871. doi: 10.3389/fendo.2022.1056871.
7. *Imamura S, Hur SP, Takeuchi Y, Badruzzaman M, Mahardini A, Rizky D i sur*. Effect of short- and long-term melatonin treatments on the reproductive activity of the tropical damselfish *Chrysiptera cyanea*. *Fish Physiol Biochem*. 2022;48:253-62. doi: 10.1007/s10695-022-01051-x.
8. *Cheng TS, Ong KK, Biro FM*. Trends Toward Earlier Puberty Timing in Girls and Its Likely Mechanisms. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2022;35:527-31. doi: 10.1016/j.jpag.2022.04.009.
9. *Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Bräuner EV i sur*. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020;174:e195881. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.5881.
10. *Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM i sur*. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics*. 2010;126:e583-90. doi: 10.1542/peds.2009-3079.
11. *Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, Lucena IRS, Silveiro SP*. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr*. 2021;180:3073-87. doi: 10.1007/s00431-021-04022-1.
12. *Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R i sur*. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4305-13. doi: 10.1210/jc.2010-1025.
13. *Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z*. Precocious puberty. *BMJ*. 2020;368:l6597. doi: 10.1136/bmj.l6597.
14. *Roberts SA, Kaiser UB*. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *Eur J Endocrinol*. 2020;183:R107-R117. doi: 10.1530/EJE-20-0103.
15. *Cheng TS, Sharp SJ, Brage S, Emmett PM, Forouhi NG, Ong KK*. Longitudinal associations between prepubertal childhood total energy and macronutrient intakes and subsequent puberty timing in UK boys and girls. *Eur J Nutr*. 2022;61:157-67. doi: 10.1007/s00394-021-02629-6.
16. *Eugster EA*. Update on Precocious Puberty in Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32:455-9. doi: 10.1016/j.jpag.2019.05.011.
17. *Rosenfield RL*. Normal and Premature Adrenarche. *Endocr Rev*. 2021;42:783-4. doi: 10.1210/endo/bnab009.
18. *Carel JC, Léger J*. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008 May;358:2366-77. doi: 10.1056/NEJMcp0800459.
19. *Soriano-Guillén L, Argente J*. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33:101262. doi: 10.1016/j.beem.2019.01.003.
20. *Hansen AB, Wøjdemann D, Renault CH, Pedersen AT, Main KM, Raket LL i sur*. Diagnosis of endocrine disease: Sex steroid action in adolescence: too much, too little; too early, too late. *Eur J Endocrinol*. 2021;184:R17-R28. doi: 10.1530/EJE-20-0545.
21. *Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF*. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31:701-10. doi: 10.1515/jpem-2018-0052.
22. *Ziereisen F, Guissard G, Damry N, Avni EF*. Sonographic imaging of the paediatric female pelvis. *Eur Radiol*. 2005;15:1296-309. doi: 10.1007/s00330-005-2648-6.
23. *Banerjee S, Bajpai A*. Precocious Puberty. *Indian J Pediatr*. 2023;90:582-9. doi: 10.1007/s12098-023-04554-4.
24. *Kaplowitz PB, Backeljauw PF, Allen DB*. Toward More Targeted and Cost-Effective Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Girls with Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr*. 2018;90:1-7. doi: 10.1159/000491103.
25. *Shim YS, Lim KI, Lee HS, Hwang JS*. Long-term outcomes after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty. *PLoS One*. 2020;15:e0243212. doi: 10.1371/journal.pone.0243212.
26. *Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group; et al*. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123:e752-62. doi: 10.1542/peds.2008-1783.
27. *Cheng TS, Ong KK, Biro FM*. Adverse Effects of Early Puberty Timing in Girls and Potential Solutions. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2022;35:532-5. doi: 10.1016/j.jpag.2022.05.005.
28. *Bubach S, Menezes AM, Barros FC, Wehrmeister FC, Gonçalves H, Assunção MC, Horta BL*. Impact of the age at menarche on body composition in adulthood: results from two birth cohort studies. *BMC Public Health*. 2016;16:1007. doi: 10.1186/s12889-016-3649-x.
29. *Maule M, Malavassi JL, Richiardi L*. Age at puberty and risk of testicular cancer: a meta-analysis. *Int J Androl*. 2012;35:828-34. doi: 10.1111/j.1365-2605.2012.01286.x.