

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Programa de Residência Médica

**PERFIL DAS PACIENTES ENCAMINHADAS PARA AVALIAÇÃO
DE PUBERDADE PRECOCE EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em
Ano Adicional Ginecologia e Obstetrícia

Residente Maria Alexandrina Zanatta

Orientadoras: Jaqueline Lubianca e Solange Accetta

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Zanatta, Maria Alexandrina
PERFIL DAS PACIENTES ENCAMINHADAS PARA AVALIAÇÃO DE
PUBERDADE PRECOCE EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO / Maria
Alexandrina Zanatta. -- 2024.
22 f.
Orientadores: Jaqueline Neves Lubianca, Solange
Accetta.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência
Médica , Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. puberdade precoce . 2. obesidade . 3. LH . 4.
diagnóstico . I. Neves Lubianca, Jaqueline, orient.
II. Accetta, Solange, orient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

INTRODUÇÃO: A puberdade precoce é o desenvolvimento de caracteres sexuais antes dos 8 anos de idade nas meninas, o que pode trazer consequências tanto físicas quanto sociais e emocionais. Uma das grandes consequências negativas é a redução da estatura final.

OBJETIVO: Avaliar o perfil das meninas encaminhadas ao ambulatório especializado em ginecologia infanto-puberal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

MÉTODOS: Trata-se de uma coorte retrospectiva em que foram analisados dados de prontuário dos últimos 10 anos (2013-2023). Foram incluídas as pacientes encaminhadas por suspeita de puberdade precoce para o ambulatório infanto-puberal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. São incluídas na coorte pacientes encaminhadas por qualquer achado que sugira desenvolvimento puberal precoce.

RESULTADOS: Foram coletados dados de 96 pacientes. A idade média na primeira consulta foi de 7,1 anos. Setenta e nove por cento eram brancas. A maioria, 50.5% tinha sobrepeso ou obesidade. Catorze por cento dessas pacientes já apresentava menarca no momento do encaminhamento. O diagnóstico final de puberdade precoce foi confirmado em 50% das pacientes encaminhadas. Em 11% das pacientes que tinham todos os critérios para diagnóstico de puberdade precoce, os exames laboratoriais foram negativos para puberdade precoce central, sendo que 80% dessas tinham obesidade ou sobrepeso.

CONCLUSÕES: Nesta coorte, observou-se uma prevalência importante de sobrepeso e obesidade. Também observou-se uma taxa de pacientes com desenvolvimento puberal, semelhante a uma puberdade precoce periférica, provavelmente secundária à obesidade. Além disso, uma parcela chegou tardiamente para o tratamento, já apresentando menarca. Mostra-se importante a educação de profissionais de saúde e familiares sobre a identificação precoce desses casos.

Palavras chaves: *Puberdade precoce; obesidade; estatura alvo; desenvolvimento puberal*

SUMÁRIO

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| Introdução | 5 |
| Objetivos | 6 |
| Métodos | 7 |
| Resultados | 7 |
| Discussão | 12 |
| Conclusão | 16 |
| Referências bibliográficas | 18 |

INTRODUÇÃO

Puberdade precoce é diagnosticada quando há o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários nas meninas antes dos 8 anos de idade e aceleração de crescimento (pico de velocidade de crescimento ou aceleração da idade óssea). Em 80% dos casos, a precocidade sexual é dependente de gonadotrofinas, também chamada de puberdade precoce central ou verdadeira. (1)

A secreção prematura dos hormônios sexuais leva à aceleração do crescimento e à fusão precoce das epífises ósseas, o que antecipa o final do crescimento e pode comprometer a estatura final [previsão de altura final abaixo do percentil 2,5; previsão de altura final abaixo da estatura-alvo (± 8 cm); desvio-padrão (dp) da altura para a idade óssea abaixo de -2]. (1)

Em ambos os sexos, valores basais de LH maiores que 0,3 UI/L por ensaio imunoquimioluminescência (ICMA) e maiores que 0,6 UI/L por ensaio imunofluorométrico (IFMA) confirmam o diagnóstico de puberdade precoce central. Valores abaixo não excluem o diagnóstico e exigem a realização de teste de estímulo. Na impossibilidade de realização do teste do GnRH, pode ser realizado o teste com um agonista do GnRH (leuprorelina), com dosagem de LH 2 ou 3 horas após administração de 3,75 mg intramuscular. A resposta puberal prevê elevações superiores a 10,0 UI/L por IFMA ou 8,0 UI/L por imunoquimioluminescência. (1)

No exame de imagem, a radiografia de mãos e punhos para avaliação da idade óssea segundo método de Greulich-Pyle, é compatível com o diagnóstico de puberdade precoce quando existe avanço de pelo menos 1 ano ou 2 desvios-padrão acima da idade cronológica. Outros exames como ecografia pélvica (razão corpo/colo, aumento do volume uterino, presença de cistos foliculares, presença da linha endometrial, podem ser úteis para avaliação complementar. A ressonância magnética é outro exame de extrema valia nos casos em que há necessidade de excluir-se lesão de sistema nervoso central como na puberdade muito precoce

(antes dos 6 anos de idade em meninas), na puberdade com progressão rápida, por exemplo, com troca de estágios de Tanner em menos de 3 meses ou nas pacientes com sintomas que sugeriram envolvimento do sistema nervoso central. Quando há suspeita de síndrome de McCune Albright, uma causa de puberdade precoce periférica, a cintilografia óssea é mandatória para confirmar o diagnóstico. (2)

Estudos demonstram que meninas tratadas antes dos 6 anos parecem ser o grupo que mais se beneficia do bloqueio com análogo de GnRh, com ganho estatural de cerca de 9 a 10 cm. De 6 a 8 anos, este benefício é atenuado com ganho de cerca de 4 a 7 cm. (2)

Nos últimos 50 anos notou-se uma redução da idade de puberdade, tanto que alguns estudos sugerem reduzir a idade de corte para 7 anos para o desenvolvimento de telarca. O aumento de crianças obesas vem em paralelo com a diminuição da idade da puberdade, sendo a resistência à insulina um dos mecanismos prováveis. O aumento da produção androgênica adrenal e a maior atividade da enzima aromatase, transforma os andrógenos periféricos em estrógenos.

Este estudo tem o objetivo de descrever, comparar e analisar as pacientes atendidas no ambulatório de Ginecologia Infanto-puberal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com pacientes descritas na literatura.

OBJETIVOS

O objetivo geral é avaliar a prevalência de diagnóstico de puberdade precoce central ou periférica nessa população. Os objetivos secundários são descrever as características das pacientes encaminhadas a um hospital terciário para investigação diagnóstica de puberdade precoce, especialmente dados de exame físico na primeira consulta e estadiamento do desenvolvimento puberal.

MÉTODOS

Trata-se de uma coorte que avaliou dados de prontuário de pacientes encaminhadas ao ambulatório especializado em ginecologia infanto-puberal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por qualquer sinal de desenvolvimento puberal precoce: botão mamário, aparecimento de pêlos pubianos, sangramento uterino ou diagnóstico de puberdade precoce. Foram incluídos na avaliação dados como: idade da paciente na primeira consulta, peso, altura e índice de massa corporal (IMC) colocado em curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS) (3) para posterior classificação das pacientes com sobrepeso e obesidade, critério também estabelecido pela OMS de peso ou IMC acima de 2 desvios padrões, acima do percentil 85 ou acima da curva Z +2. Também avaliou-se o estágio de desenvolvimento puberal na primeira consulta pela escala de Tanner. (4) . Além disso, avaliou-se exames complementares como LH e FSH sérico basal, TSH e 17OH progesterona e radiografia de mão e punho para idade óssea. Nas pacientes em que foi necessário o teste de estímulo com análogo de GnRH, os valores do resultado após teste também foram analisados. Todos os dados foram colocados em uma planilha de excel e comparou-se o diagnóstico inicial (motivo do encaminhamento dessas pacientes) e o diagnóstico final após a devida investigação.

RESULTADOS

Foram coletados dados de 96 pacientes. A idade média na primeira consulta foi de 7,1 anos. A maioria das nossas pacientes eram brancas (79% da amostra). Cinquenta por cento (50,5%) apresentam índice de massa corporal (IMC) de pelo menos dois desvios padrões acima do esperado para a idade, sendo classificadas como sobrepeso ou obesas.

De toda a amostra que foi encaminhada para serviço terciário por suspeita de puberdade precoce, 14% já tinha tido a menarca. Nessas pacientes, a idade de encaminhamento para avaliação em serviço terciário foi mais tardia, em média em torno de 8,5 anos.

Tabela 1 - dados demográficos da amostra

| Idade | anos | |
|---------------------------------------|-------------|----------|
| Média | 7,1 | |
| Etnia | n | % |
| branca | 76 | 79 |
| preta | 12 | 12,5 |
| parda | 5 | 5,2 |
| IMC médio | 18,2 | |
| Sobrepeso/Obesidade* | n | % |
| | 47 | 50,5 |
| | n | % |
| Uso de estrogênio tópico | 2 | 2 |
| Internação em UTI neonatal | 9 | 9,3 |
| Comorbidades | 16 | 16,6 |
| Tanner do exame físico inicial | | |
| M1 | 13 | 13,5 |
| M2 | 28 | 29,1 |
| M3 | 28 | 29,1 |

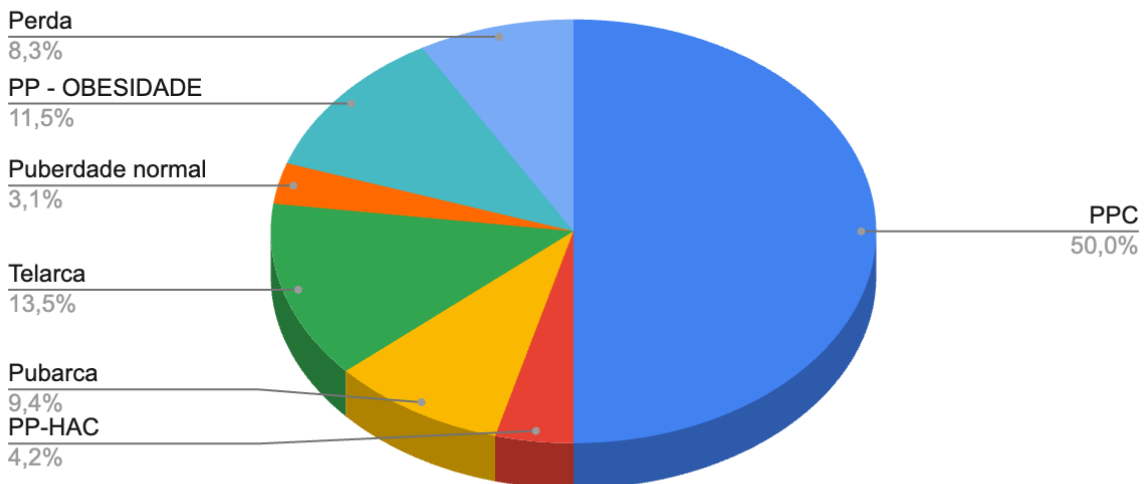
| | | |
|----------------|---------------|----------|
| M4 | 22 | 22,9 |
| M5 | 3 | 3,1 |
| P1 | 26 | 27 |
| P2 | 32 | 33,3 |
| P3 | 26 | 27 |
| P4 | 11 | 11,4 |
| P5 | 0 | 0 |
| Telarca | Idade | n |
| | 1 ano | 1 |
| | 2 anos | 1 |
| | 3 anos | 1 |
| | 4 anos | 2 |
| | 5 anos | 10 |
| | 6 anos | 23 |
| | 7 anos | 21 |
| | 8 anos | 11 |
| | 9 anos | 1 |
| Pubarca | Idade | n |
| | 1 ano | 1 |
| | 4 anos | 4 |
| | 5 anos | 11 |

| | | |
|-------------------------------------|---------------|----------|
| | 6 anos | 11 |
| | 7 anos | 13 |
| | 8 anos | 19 |
| | 9 anos | 2 |
| Menarca | n | % |
| | 14 | 14,5 |
| Menarca | anos | |
| Idade média encaminhamento** | 8,5 | |
| Idade média menarca | 8,3 | |

O estadiamento de Tanner mais frequente na chegada ao ambulatório foi M3 em 27% e M4 em 27% das pacientes. Em relação aos pelos pubianos, o estadiamento mais frequente foi P2, em torno de 33%. A média de idade de telarca foi 6 anos e a de pubarca 8 anos, sendo a mediana 6 anos e 6,5 anos, respectivamente.

Após a realização de exame físico, exames complementares e seguimento, fez-se o diagnóstico em 91,7% das pacientes. Algumas delas perderam seguimento antes mesmo de realizar o diagnóstico definitivo, em torno de 8,3% da amostra. A maioria das pacientes realmente confirmou a hipótese inicial de desenvolvimento puberal precoce (50%). O segundo diagnóstico mais prevalente foi a telarca isolada (13%).

Diagnóstico final



Das pacientes com diagnóstico de puberdade precoce central, metade da amostra (24 pacientes) tinham sobrepeso ou obesidade.

Onze por cento da amostra tinham desenvolvimento puberal completo (telarca, pubarca e aceleração da idade óssea), mas exames laboratoriais basais e de estímulo negativos para puberdade precoce. A média de idade de encaminhamento dessas pacientes foi de 7,2 anos, a média de pubarca 5,9 anos e média de telarca 5,7 anos. Nessas pacientes, a média de valor do LH após teste de estímulo leuprorrelina foi de 2,71 mU/ml (0,67- 4,3 mU/ml). Realizou-se novamente o teste em duas pacientes. Uma delas positivou o teste após refeito. Excluindo-se causas de puberdade periférica, essas pacientes ficaram com o diagnóstico de puberdade precoce periférica secundária à obesidade, visto que a grande maioria dessas pacientes era obesa (81%).

Além disso, 4 pacientes das 96 foram diagnosticadas com hiperplasia adrenal congênita tardia e todas elas tinham sobrepeso ou obesidade.

Nas pacientes com pubarca (9,4%), 55% tinham associado aceleração de idade óssea, sendo esse dado importante, visto que essas pacientes não podem ser classificadas como uma pubarca isolada. Nessas meninas também houve alta prevalência de obesidade (33%).

Tabela 2 - Exames complementares

| LH basal positivo | n | % |
|---|----------|----------|
| | 37 | 38,5 |
| Teste estímulo leuprorrelina | n | % |
| Positivo | 6 | 6,2 |
| Negativo | 21 | 21,8 |
| Não fizeram | 12 | 12,5 |
| Radiografia de idade óssea | n | % |
| Alterado | 60 | 62,5 |
| Normais | 27 | 28,1 |
| Não fizeram/sem resultado | 9 | 9,3 |

DISCUSSÃO

A puberdade precoce tem efeitos deletérios tanto físicos quanto psicossociais para as crianças em geral, como aumento de comportamentos de risco, redução da estatura, maior índice de massa corporal, maior circunferência abdominal, maior risco de diabetes no adulto ou câncer de mama em meninas na pré menopausa. (5,6)

A raça, nutrição, genética e ambiente influenciam no momento da puberdade. Alguns estudos demonstram que a maior incidência de puberdade precoce se dá em meninas pretas, diferentemente da nossa amostra em que 76% das meninas encaminhadas por algum desenvolvimento puberal (telarca, pubarca e menarca) eram brancas. (7,8)

Estudo observacional transversal brasileiro realizado com 33 mil mulheres demonstrou o aumento do risco de menarca precoce e o desenvolvimento de câncer de mama. A menarca abaixo dos 11 anos foi associada ao aumento de 2,45 (IC 1,34-4,48) no risco de câncer de mama. (9)

Embora diversas publicações demonstrem associação entre obesidade e menarca mais cedo, metanálise não observou-se diferença estatisticamente significativa dessa relação. Isso pode ser explicado pela heterogeneidade dos estudos. Uma das explicações pode ser que as meninas obesas têm o desenvolvimento puberal adiantado, contudo esse é um desenvolvimento lento, não influenciando a idade de menarca e nem a estatura final dessas pacientes. (10,11,12)

A fisiopatologia mais compatível com o desenvolvimento puberal precoce nas meninas obesas seria uma ativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário pela resistência à insulina e hiperinsulinemia, com um decréscimo da proteína carreadora de hormônios sexuais (SHBG), aumentando dessa forma os androgênios disponíveis que se transformam em estrona após transformação periférica. Há também o possível estímulo da leptina (hormônio que está aumentado nos pacientes com obesidade) nos neurônios centrais que pode também ser um gatilho para a ativação do eixo. (13-17)

Em torno de 51% dessa amostra de meninas tem sobrepeso ou obesidade. Vários autores reportam aumento da prevalência de obesidade em crianças tanto no Brasil quanto no mundo. Em estudo longitudinal com 636 crianças em idade escolar o aumento de adolescentes com obesidade aumentou de 18% para 23% em 15 anos e uma subanálise mostra que esse

aumento ocorreu apenas nas meninas. A prevalência de obesidade abdominal foi de 30% vs. 47.9% entre 2000 e 2015 (18).

Outro achado da nossa amostra foi de que crianças que tinham o desenvolvimento dos caracteres, aceleração de idade óssea e aceleração de crescimento, contudo, tinham tanto o LH basal quando o pós estímulo com leuprorrelina com resultados negativos para puberdade precoce. A maioria dessas pacientes (81%) tinha sobrepeso ou obesidade, levantando a hipótese de uma puberdade periférica secundária à obesidade.

Conforme a literatura sugere, temos uma prevalência de puberdade precoce em meninas obesas maior do que em meninas eutróficas e os exames e testes de estímulos, na teoria, podem ter falso negativos nessas pacientes. Deve-se tomar cuidado, no entanto, que muitas dessas pacientes terão telarca ou pubarca associado a aceleração da idade óssea, mas não necessariamente vão fechar diagnóstico para puberdade precoce. Nesses casos, sugere-se seguimento trimestral para observar a evolução. (19)

A grande maioria das pacientes com puberdade precoce (75% das pacientes) vai apresentar o desenvolvimento puberal iniciando pela telarca ou concomitante telarca e pubarca, assim como no nosso estudo. (20)

A coorte dinamarquesa demonstrou um aumento da incidência de telarca antes dos 8 anos de idade, mas não necessariamente a antecipação de todo o desenvolvimento puberal, com a menarca ainda acontecendo, em média, na idade esperada e considerada normal. Essa mudança pode ter explicação na mudança de composição corporal das crianças e na melhor assistência em saúde, sendo identificados desvios do desenvolvimento puberal mais cedo e com mais frequência, tanto por familiares, como por profissionais da saúde. Nessa mesma coorte, exames adicionais foram realizados para diferenciar pacientes com telarca isolada e puberdade precoce. Apenas 57.9% das meninas classificadas no grupo de puberdade precoce (por terem telarca associada a outro achado) tinham o teste de estímulo acima de 5.0 IU/L. A

relação LH/FSH ≥ 1 nesse estudo não foi um bom ponto de corte para diferenciar telarca isolada de puberdade precoce. No nosso estudo, esse valor é em torno de 55%. (21)

Outra análise interessante foi o marco pubarca isolada como possibilidade de puberdade precoce. Estudo conduzido por Biro et al. sugere que o aparecimento da pubarca antes da telarca ou isoladamente pode sim estar relacionado com puberdade precoce, pois muitos autores acreditavam que a adrenarca/pubarca isolada não seriam consequência da ativação do eixo.(22) Alguns estudos recomendam que a idade para se considerar precoce a adrenarca seria antes dos 5 anos em meninas negras e 7 anos em brancas. (8, 24,25)

A pubarca precoce como marco inicial do desenvolvimento puberal, essencialmente em meninas com baixo peso ao nascer, e que têm uma tendência comprovada à hiperinsulinemia e suas consequências, é muito estudada pelo grupo da Ibañez. Em estudo com 187 meninas, foi demonstrado que as pacientes com pubarca precoce tinham 2 vezes mais chance de puberdade e menarca precoce. Além disso, nas meninas com pubarca precoce e baixo peso ao nascer, a progressão puberal era mais rápida, tendo uma progressão para a menarca 8-10 meses antes das meninas que nasciam com peso ideal. (25)

Nessas pacientes com pubarca precoce e hiperinsulinemia (grupo normalmente com sobrepeso e obesidade) vêm-se tendo bons resultados no retardamento do desenvolvimento puberal e conseqüentemente na idade da menarca com o uso de metformina. (26,27)

Em relação aos testes diagnósticos, alguns autores demonstram que a sensibilidade do LH basal para o diagnóstico de puberdade precoce pode variar de 50-100% de sensibilidade e 64-100% de especificidade. (28) Nas pacientes obesas, ainda, percebe-se que esse pico de LH basal ou após estímulo é menor do que nas pacientes eutróficas, o que pode tornar o diagnóstico de puberdade precoce central um desafio nessas pacientes. (29)

Outro cuidado importante é em relação a avaliação das gonadotrofinas nas meninas abaixo de 2 anos de idade. Isso porque níveis elevados de FSH e LH podem ser considerados fisiológicos, o que conceituamos como mini-puberdade. (30,31)

Em estudo conduzido por Cianfarani et al em meninas com telarca abaixo de 3 anos de idade, nenhum teste dos disponíveis, isoladamente, permitiu a identificação das meninas que progrediram para puberdade precoce verdadeira. Notou-se que abaixo dos 3 anos o pico de LH e FSH após estímulo com GnRH é frequentemente observado, contudo nenhuma dessas pacientes teve evolução clínica para puberdade. Com os achados, sugere-se que um pico de LH/ pico de FSH após estímulo >1 seria um bom marcador para progressão, mas a sensibilidade é baixa nos primeiros anos de vida. Um exame, que associado aos laboratoriais, pode ajudar na identificação mais acurada de puberdade precoce, segundo esse autor, seria a medida longitudinal do útero estar acima de 37mm nessas pacientes . (32)

Um estudo recente, avaliou novamente a sensibilidade e especificidade dos testes, avaliando 297 meninas. Concluiu-se que a melhor acurácia para identificação de puberdade precoce seria um pico de LH após estímulo de 4.5, com sensibilidade de 94% e especificidade de 85%. Além disso, o melhor valor para exclusão de puberdade precoce seria LH basal <0.13 UI/L, com especificidade de 93%. (33)

CONCLUSÕES

Nesta coorte, observou-se uma prevalência importante de sobrepeso e obesidade. Também notou-se uma prevalência de pacientes com o que ousamos chamar de puberdade periférica secundária à obesidade. Há um grande desafio de saúde pública e de sociedade para melhor seguimento de meninas com o peso além do esperado para a idade e também para seguimento

e identificação precoce de alterações do desenvolvimento puberal, a fim de reduzir pacientes que chegam tardiamente para tratamento e acabam sem os benefícios deste.

Secundariamente, mas não menos importante, levanta-se a possibilidade de uma redução do ponto de corte no teste de estímulo com análogo de GnRh (leuprorelina) utilizado no Brasil, baseado em dados contundentes da literatura, para melhor sensibilidade na identificação de pacientes com puberdade precoce central.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE- Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE - Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS- Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central. Brasília, 2022
2. Site Uptodate:
https://www.uptodate.com/contents/definition-etiology-and-evaluation-of-precocious-puberty?search=puberdade%20precoce&source=search_result&selectedTitle=1~121&usage_type=default&display_rank=1. Accessed in february, 17, 2024.
3. Site sociedade brasileira de pediatria.
<https://www.sbp.com.br/departamentos/endocrinologia/graficos-de-crescimento/> Accessed in february, 01, 2024.
4. Arch Dis Child. 1969 Jun; 44(235): 291–303. doi: 10.1136/adc.44.235.291. Variations in pattern of pubertal changes in girls. W. A. Marshall and J. M. Tanner
5. Lakshman, R.; Forouhi, N.; Luben, R.; Bingham, S.; Khaw, K.; Wareham, N.; Ong, K.K. Association between age at menarche and risk of diabetes in adults: Results from the EPIC-Norfolk cohort study. Diabetologia 2008, 51, 781–786. [CrossRef] [PubMed]
6. . Velie, E.M.; Nechuta, S.; Osuch, J.R. Lifetime reproductive and anthropometric risk factors for breast cancer in postmenopausal women. Breast Dis. 2005–2006, 24, 17–35. [CrossRef]
7. John, H.H. Examining in the evidence for recent secular changes in the timing of puberty in US children in light of increase in the prevalence of obesity. Mol. Cell. Endocrinol. 2006, 254–255, 13–21.

8. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics*. 1997; 99:505–512. [PubMed: 9093289]
9. André O. Werneck, Manuel J. Coelho-e-Silva, Camila S. Padilha, Enio R. V. Ronque, Edilson S. Cyrino, Célia L. Szwarcwald & Danilo R. Silva (2018) Age at menarche and cancer risk at adulthood, *Annals of Human Biology*, 45:4, 369-372, DOI: 10.1080/03014460.2018.1470670)
10. Frisch, R.E.; Revelle, R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* 1970, 169, 397–399. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Frisch, R.E.; Revelle, R. The height and weight of girls and boys at the time of initiation of the adolescent growth spurt in height and weight and the relationship to menarche. *J. Hum. Biol.* 1971, 43, 140–159.
12. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis Wenyan Li, Qin Liu , Xu Deng, Yiwen Chen, Shudan Liu and Mary Story. School of Public Health and Management, Research Center for Medicine and Social Development. Received: 21 August 2017; Accepted: 18 October 2017; Published: 24 October 2017.
13. Ahmed, M.L.; Ong, K.K.; Dunger, D.B. Childhood obesity and the timing of puberty. *J. Trends Endocrinol. Metab.* 2009, 20, 237–242.
14. Shimizu, H.; Oh, S.; Okada, S.; Mori, M. Leptin resistance and obesity. *Endocr. J.* 2007, 54, 17–26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Holly, J.M.; Smith, C.P.; Dunger, D.B.; Howell, R.J.; Chard, T.; Perry, L.A.; Savage, M.O.; Cianfarani, S.; Rees, L.H.; Wass, J.A. Relationship between the pubertal fall in sex

hormone binding globulin and insulin-like growth factor binding protein-I. A synchronized approach to pubertal development? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1989, 31, 277–284.

16. Blank, S.K.; McCartney, C.R.; Chhabra, S.; Helm, K.D.; Eagleson, C.A.; Chang, R.J.; Marshall, J.C. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls—Implications for regulation of pubertal maturation. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2009, 94, 2360–2366.

17. Chan, J.L.; Matarese, G.; Shetty, G.K.; Raciti, P.; Kelesidis, I.; Aufiero, D.; De Rosa, V.; Perna, F.; Fontana, S.; Mantzoros, C.S. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 8481–8486.

18. Daniela Casagrande, Paulo H Waib, José A Sgarbi. Increase in the prevalence of abdominal obesity in Brazilian school children (2000-2015). *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2017 Dec;4(4):133-137. DOI: 10.1016/j.ijpam.2017.10.002

19. Christine B. Tenedero; Krista OEI; Mark R. Palmert. An approach to the evaluation and management of the obese child with early puberty. *J Endo Soc.* 2022; 6

20. Schubert CM, Chumlea WC, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Sun SS. Concordant and discordant sexual maturation among U.S. children in relation to body weight and BMI. *J Adolesc Health.* 2005; 37:356–362. [PubMed: 16227119]

21. Mia Elbek Sømod, Esben Thyssen Vestergaard, Kurt Kristensen, and Niels Holtum Birkebæk. Increasing incidence of premature thelarche in the Central Region of Denmark - Challenges in differentiating girls less than 7 years of age with premature thelarche from girls with precocious puberty in real-life practice. *International Journal of Pediatric Endocrinology* volume 2016, Article number: 4 (2016). DOI: 10.1186/s13633-016-0022-x

22. Reiter EO, Lee PA. Have the onset and tempo of puberty changed? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001; 155:988–989. [PubMed: 11529797]

23. Grumbach, MM.; Stynes, DM. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Larsen, PR.; Kronenberg, HM.; Melmed, S., et al., editors. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed.. Philadelphia: Saunders; 2003.
24. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: Implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics. 1999; 104:936–941. [PubMed: 10506238]
25. Ibanez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: Relation to prenatal growth. Pediatrics. 2006; 117(1):117–121. [PubMed: 16396868]
26. Lourdes Ibáñez, Abel López-Bermejo, Marta D´az, Maria Victoria Marcos, and Francis de Zegher. Early Metformin Therapy (Age 8 –12 Years) in Girls with Precocious Pubarche to Reduce Hirsutism, Androgen Excess, and Oligomenorrhea in Adolescence. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Aug;96(8):E1262-7. doi: 10.1210/jc.2011-0555
27. Lourdes Ibanez, M.D., Ph.D., ~ a Abel Lopez-Bermejo, M.D., Ph.D., b Marta Diaz, Ph.D., a Maria Victoria Marcos, M.D., c and Francis de Zegher, M.D., Ph.D. d. Early metformin therapy to delay menarche and augment height in girls with precocious pubarche. Fertil Steril . 2011 Feb;95(2):727-30. Doi:10.1016/j.fertnstert.2010.08.052
28. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4:265–274. [PubMed] [Google Scholar]
29. C. Zhao, Y. Tang, and L. Cheng, “Diagnostic Value of LH Peak Value of the GnRH Stimulation Test for Girls with Precocious Puberty and Its Correlation with Body Mass Index,” Computational and Mathematical Methods in Medicine, vol. 2022, Article ID 4118911, 7 pages, 2022. View at: Publisher Site | Google Scholar
30. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Penta L, Esposito S. Up-to-date review about minipuberty and overview on hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation in fetal and

neonatal life.. Front Endocrinol (Lausanne) 2018;9:410. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
[[Google Scholar](#)]

31. Kim SJ, Kim JH, Hong YH, et al. 2022 Clinical practice guidelines for central precocious puberty of Korean children and adolescents. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2023;28:168–177. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

32. Carla Bizzarri, Gian Luigi Spadoni, Giorgia Bottaro, Giulia Montanari, Germana Giannone, Marco Cappa, and Stefano Cianfarani. The Response to Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Stimulation Test Does Not Predict the Progression to True Precocious Puberty in Girls With Onset of Premature Thelarche in the First Three Years of Life. J Clin Endocrinol Metab . 2014 Feb;99(2):433-9. doi: 10.1210/jc.2013-3292. Epub 2013 Dec 2.

33. Aslı Beştaş, Edip Unal, Amine Aktar Karakaya, Meliha Demiralı , Yusuf K. Haspolat. Evaluation of Clinical and Laboratory Findings in the Differential Diagnosis of Central Precocious Puberty and Premature Thelarche . Indian J Endocrinol Metab. 2023 May-Jun;27(3):237-241. doi: 10.4103/ijem.ijem_245_22. Epub 2023 Jun 26.