

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.2

Dậy thì sớm trung ương ở trẻ thừa cân/béo phì

Hoàng Thị Diễm Thúy¹, Nguyễn Khoa Bình Minh²

¹Bộ Môn Nhi, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh

²Khoa Thận Nội Tiết, Bệnh viện Nhi Đồng 2, Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Tần suất trẻ dậy thì sớm liên quan thừa cân/béo phì ngày càng tăng. Cơ chế bệnh sinh liên kết hai vấn đề này vẫn còn chưa được biết rõ. Không phải tất cả trẻ béo phì đều có sự kích hoạt toàn phần của trục hạ đồi - tuyến yên - sinh dục, nên nghiệm pháp kích thích bằng GnRH vẫn là bước đầu tiên quan trọng khi thực hiện chẩn đoán. Tuổi xương có ít giá trị hơn so với trẻ có cân nặng bình thường, nhưng vẫn cần thiết trong việc dự đoán chiều cao cuối cùng và tư vấn điều trị. GnRHa có hiệu quả làm chậm tiến triển tuổi xương, cho phép đạt được chiều cao cuối cùng phù hợp với chiều cao trung bình theo bố mẹ.

Từ khóa: Thừa cân, béo phì, dậy thì sớm.

Abstract

Central precocious puberty in overweight/obese children

Ngày nhận bài:

20/11/2022

Ngày phản biện:

20/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Khoa Bình Minh

Email: bsbinhminh.

nd2@gmail.com

ĐT: 0903854302

Obese children presenting with early signs of puberty are becoming increasingly common. The mechanistic link between weight and early puberty is not fully understood, but not all children had full activation of the HPG axis thus suggesting that evaluation through measurement of LH levels remains an important first step among obese girls with early puberty. Bone age advancement has less diagnostic value among obese girls with early puberty but can still be used to estimate adult height and to inform counseling about potential therapy. GnRHa therapy still is effective in achieving the final height at the mid - parental height.

Keywords: Overweight, obese, precocious puberty.

I. MỞ ĐẦU

Các dữ liệu dịch tễ học trong thập niên gần đây cho thấy tuổi có biểu hiện dậy thì xuất hiện sớm hơn trên các trẻ thừa cân/béo phì, điều này đặc biệt rõ ràng ở các trẻ nữ hơn so với trẻ nam. Cơ chế bệnh sinh lý giải cho mối liên quan này còn nhiều bàn cãi. Hai chất được đề cập nhiều nhất trong sinh bệnh học của dậy thì sớm trên trẻ béo phì là leptin và adipokine. Vấn đề chẩn đoán và điều trị dậy thì sớm trên trẻ thừa cân/béo phì cũng có nét đặc thù cần lưu ý.

Mối liên quan giữa thừa cân và dậy thì sớm trung ương (DTSTU)

Trong nhiều nghiên cứu dịch tễ học dựa vào dân số, các tác giả nhận thấy hiện tượng gia

tăng tần suất béo phì trẻ em cũng kéo theo sự giảm đi tuổi khởi phát dậy thì ở trẻ nữ [1-4]. Ngược lại, trẻ nam thừa cân có thể dậy thì sớm hơn nhưng trẻ nam béo phì lại có khuynh hướng dậy thì muộn hơn trẻ có cân nặng bình thường [5]. Thừa cân được định nghĩa khi $85^{th} < BMI < 95^{th}$ percentile; béo phì khi BMI từ trên 95th percentile.

Nghiên cứu của tác giả Liu tại Trung Quốc trên 4058 trẻ từ lớp 1 đến lớp 3 tiểu học cho thấy tần suất dậy thì sớm (DTS) là 8,78% ở trẻ gái và 2,58% ở trẻ trai. Tần suất DTS cao hơn rõ rệt ở nhóm trẻ thừa cân béo phì trên cả hai giới. Tần suất DTS ở nữ thừa cân là 27,94% và ở nữ béo phì là 48% so với 8,78% nữ có cân nặng bình

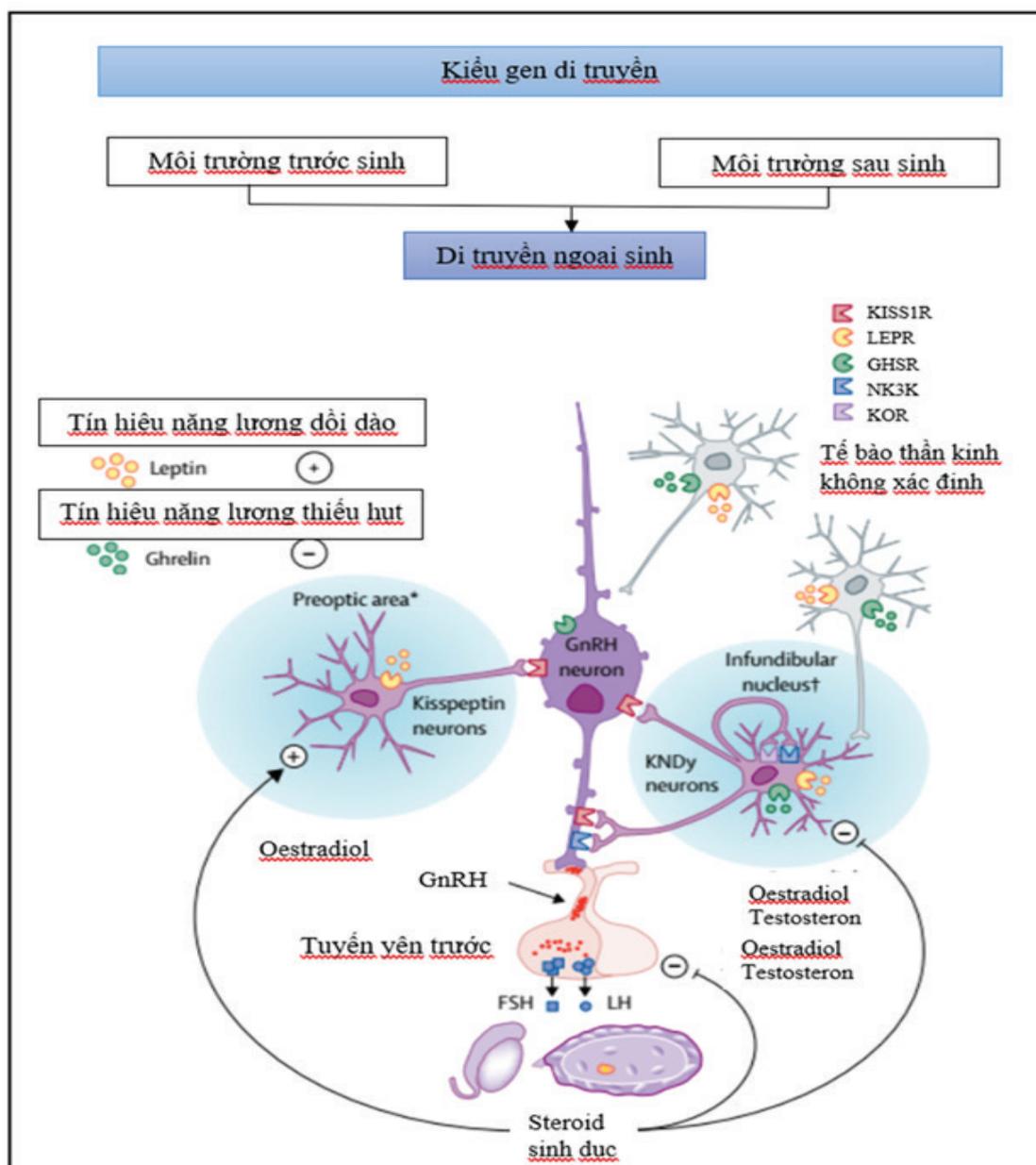
thường. Tần suất DTS ở nam thừa cân là 6,78% so với 2,58% nam có cân nặng bình thường. Kết luận này cũng tương đồng với các tác giả tại các thành phố lớn khác ở quốc gia này.

Trong nghiên cứu đoàn hệ trên 11.046 trẻ, tác giả Nis Brix đã kết luận tăng BMI là yếu tố liên quan nghịch với thời điểm xuất hiện của tất cả các cột mốc dậy thì ở cả hai giới. Tất cả các cột mốc dậy thì được quan sát trong nhiều năm từ lúc 7 tuổi đến 13 tuổi bao gồm vú và cơ quan sinh dục, vỡ giọng và xuất tinh ở trẻ nam, có kinh ở trẻ nữ phân độ theo Tanner. Sự xuất hiện sớm của tất cả các cột mốc dậy thì tính chung ở trẻ thừa cân nam và nữ lần lượt là 3,1 tháng và

5,5 tháng; ở trẻ béo phì nam và nữ lần lượt là 3,5 tháng và 5,2 tháng.

Hiện tại, chưa có kết luận chắc chắn về mối liên quan sinh lý bệnh giữa béo phì và sự khởi phát dậy thì. Sự điều hòa phóng xung GnRH tùy thuộc vào hoạt động phối hợp của các neuron kisspeptin, neurokinin B và dynorphin (KNDy) ở vùng hạ đồi. Kisspeptin tham gia vào cơ chế feedback dương của buồng trứng làm tăng vọt gonadotropin ở giai đoạn trước rụng trứng [4].

Mô mỡ có vai trò như một tuyến nội tiết sản xuất adipokin và leptin, là hai hóa chất có liên quan trực tiếp đến kisspeptin (Hình 1) [6]



Hình 1. Các yếu tố điều hòa quá trình khởi phát dậy thì.

Các thay đổi trong di truyền ngoại sinh là yếu tố điều hòa chính quá trình khởi phát dậy thì, kết hợp với kiểu gen di truyền, phơi nhiễm môi trường và hệ thống kisspeptin GnRH. FSH hormone kích thích tạo nang trứng. GnRH gonadotropin releasing hormone. KISS1R thụ thể kisspeptin. KNDy kisspeptin, neurokinin B và tế bào thần kinh dynorphin. KOR thụ thể k-opioid. LEPR thụ thể leptin. LH hormone tạo hoàng thể. NK3R thụ thể neurokinin 3.

Ngoài ra, adipokin còn có vai trò như một chất tiền viêm, làm tăng đề kháng insulin và kích hoạt aromatase ngoại biên, chuyển hóa testosterone thành estradiol. Bên cạnh đó, tình trạng đề kháng insulin trên trẻ béo phì sẽ dẫn đến tăng sản xuất androgen từ tuyến thượng thận, androgen này lại chuyển hóa thành estrogen [7] do tăng hoạt tính aromatase của mô mỡ. Người ta nhận thấy nồng độ estradiol trong máu của các trẻ em thừa cân/béo phì cao hơn trẻ có cân nặng bình thường [7].

Leptin được sản xuất từ tế bào mỡ (adipocyte). Sự phóng thích leptin dẫn đến kích thích sản xuất gonadotropin. Tuy nhiên, leptin được xem như chất dẫn, tự nó chưa đủ khởi phát dậy thì. Ở nữ, đỉnh leptin xuất hiện trước đỉnh gonadotropin, estrogen có vai trò kích thích sản xuất leptin. Testosterone ức chế bài tiết leptin từ các tế bào mỡ trong khi estradiol thì ngược lại. Điều này có thể giải thích một phần hiện tượng trẻ nữ béo phì thì có hiện tượng dậy thì sớm trong khi nam béo

phì thì dậy thì muộn. Trong nghiên cứu của Markovic trên 343 trẻ nữ từ 8 - 13 tuổi cho thấy nồng độ leptin tăng trên 12,2 ng/ml sẽ làm giảm tuổi có kinh; giảm mỗi 1 ng/ml sẽ giảm tuổi có kinh xuống 1 tháng [8].

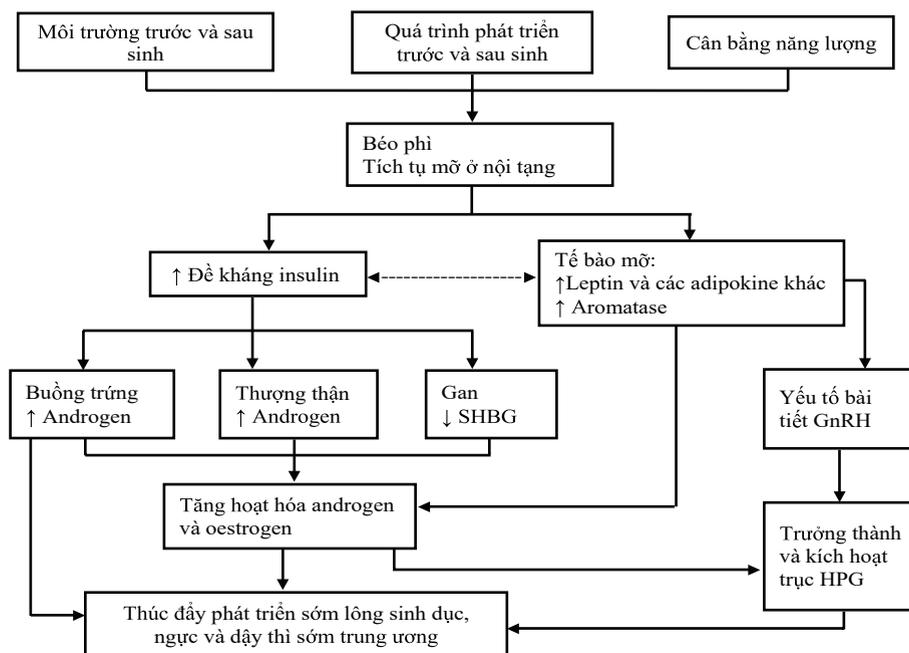
Ngoài vai trò của adipokin - leptin, còn có mối liên quan giữa bộ ba “DTS - thừa cân/béo phì - tình trạng kinh tế xã hội” và “DTS - thừa cân béo phì - lập trình thai”. Tình trạng suy dinh dưỡng bào thai, mẹ béo phì, mẹ tiểu đường là các yếu tố gây biến đổi ngoại di truyền ảnh hưởng đến dậy thì sớm ở trẻ nữ. [5] (hình 2)

Giá trị của các công cụ tiếp cận chẩn đoán trong DTSTU trên trẻ thừa cân/béo phì

LH nền và nghiệm pháp kích thích GnRH

Giá trị của LH nền và tiếp theo là nghiệm pháp kích thích bằng GnRH để đo lường đỉnh LH được xem như hai xét nghiệm sinh hóa tĩnh và động có giá trị cao trong chẩn đoán xác định dậy thì sớm trung ương. Ngưỡng quy định LH nền thay đổi theo phòng xét nghiệm, đa số chọn ngưỡng trên 0,3 mUI/L, mặc dù vài nơi vẫn còn chọn ngưỡng cao hơn. Ngưỡng quy định đỉnh đáp ứng LH sau nghiệm pháp kích thích bằng GnRH là trên 5 - 6 mUI/L.

Ở trẻ béo phì, sự đáp ứng LH có kém hơn. Điều này ảnh hưởng thế nào lên giá trị các xét nghiệm trong thực hành lâm sàng? Christin [9] đã nhận thấy nồng độ LH khi ngủ trên trẻ béo phì đạt được thấp hơn trẻ có cân nặng bình thường; ngoài ra tần suất xung lúc ngủ của LH trên trẻ béo phì cũng thấp hơn.



Hình 2: Giả thuyết liên hệ giữa béo phì, tình trạng đề kháng insulin và sự tiết adipokine tới thời điểm dậy thì.

SHBG: globulin kết hợp hormone sinh dục.
GnRH: hormone phóng thích gonadotropin.
HPG: hạ đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục.

Trong một hồi cứu trên 609 trẻ nữ, Jun Fen Fu [10] nhận thấy đỉnh LH sau test ở trẻ có cân nặng bình thường có nồng độ trung bình là 9,1 mIU/ml, cao hơn nhiều so với trẻ thừa cân là 8,5 mIU/ml và béo phì chỉ là 6,2 mIU/ml. Các kết quả tương tự cũng được công bố ở nhiều tác giả khác [11, 12].

Điều này chỉ đúng ở giai đoạn Tanner 2, 3 [13] trong khi Tanner 4,5 thì BMI không ảnh hưởng lên đỉnh đáp ứng với GnRH. Tuy nhiên trên thực tế, có rất nhiều trẻ được làm nghiệm pháp kích thích GnRH đánh giá dậy thì ở giai đoạn Tanner 2, dẫn đến kết quả âm giả. Chẩn đoán lúc này còn phải dựa vào các yếu tố lâm sàng, tính chất tiến triển và các xét nghiệm cận lâm sàng khác [10].

Tuổi xương

Điều khó khăn tiếp theo là tuổi xương cũng thường cao hơn ở trẻ béo phì.

Trong chẩn đoán DTS, tuổi xương là một xét nghiệm có độ tin cậy cao [14, 15] để đánh giá tính tiến triển, phân biệt với DTS trung ương tiến triển chậm hoặc biến thể đơn độc của dậy thì. Tuy nhiên, tuổi xương tiến triển cũng gặp trên trẻ có tốc độ tăng trưởng nhanh, béo phì ngay cả khi trẻ chưa dậy thì [16, 17]. Nghiên cứu của Klein trên 167 trẻ từ 3 đến 18 tuổi cho thấy các trẻ béo phì có tuổi xương sớm hơn có ý nghĩa thống kê so với trẻ có cân nặng bình thường; trong đó 33% trẻ béo phì có tuổi xương sớm trên 2 tuổi [18]. Ngoài ra, hiện tượng này cũng có trên nhóm trẻ béo phì chỉ có biểu hiện vú to đơn độc hoặc có lông mu đơn độc, trong khi ở trẻ có cân nặng bình thường thì nhóm biến thể dậy thì đơn độc này sẽ không có tuổi xương tiến triển. Vì vậy, việc sử dụng tuổi xương trong chẩn đoán DTS trên trẻ béo phì có thể sẽ làm nhà lâm sàng có quyết định sớm và thừa. Tuy vậy, vai trò của tuổi xương sẽ vẫn rất quan trọng trong việc xác định chiều cao dự đoán lúc trưởng thành (PAH). Các nghiên cứu cho thấy mặc dù trẻ nữ béo phì có tuổi xương tiến triển nhanh khi có dậy thì sớm, nhưng nhờ tốc độ tăng trưởng nhanh đã có sẵn trước khi dậy thì nên có nhiều trẻ vẫn đạt chiều cao trưởng thành bằng chiều cao trung bình theo bố mẹ (MPH) [19-23].

Hiệu quả của đồng vận GnRH trong điều trị DTSTU cho trẻ thừa cân/ béo phì

Từ năm 1980, đồng vận GnRH (GnRHa) được xem như thuốc điều trị chuẩn cho DTS trung ương [24]. GnRHa khi được tiêm vào cơ thể, sẽ tạo hiệu ứng kích thích liên tục các receptor, gây bão hòa và mất nhạy cảm thứ phát với GnRH nội sinh, từ đó ức chế sự bài tiết gonadotropin. Việc ức chế bài tiết hormone sinh dục sẽ làm chậm tiến triển tuổi xương, từ đó kéo dài hơn thời gian tăng trưởng, giúp bảo tồn và tăng chiều cao cuối cùng. Trong bối cảnh trẻ thừa cân/ béo phì, giả thuyết đặt ra là khả năng ức chế trục tuyến yên - sinh dục của GnRH có bị suy giảm không?

Sinthuprasith đã so sánh 2 nhóm trẻ DTS sử dụng GnRHa béo phì và cân nặng bình thường. Kết quả cho thấy với cùng một liều leuprolide hoặc triptorelin thì cả hai nhóm đều đạt nồng độ LH dưới 4 UI/L, nghĩa là có thể ức chế trục tuyến yên - sinh dục [25].

Về hiệu quả của GnRH trên chiều cao, hầu hết các nghiên cứu đều kết luận rằng mặc dù nhóm trẻ béo phì có tuổi xương tiến triển hơn nhưng việc sử dụng GnRHa vẫn giúp làm chậm tiến triển tuổi xương, cho phép đạt được chiều cao cuối cùng phù hợp với chiều cao trung bình theo bố mẹ (MPH) [25-29].

Tác giả Kim cho thấy khi sử dụng GnRHa, tốc độ giảm phát triển tuổi xương tương đồng khi so sánh trên 74 trẻ béo phì và 108 trẻ có cân nặng bình thường [30]. Cả hai nhóm đều có cải thiện chiều cao dự đoán lúc trưởng thành (PAH) tương đương. Nghiên cứu của Park và cs cũng cho thấy trẻ DTS béo phì khi sử dụng GnRHa cũng cải thiện chiều cao dự đoán lúc trưởng thành (PAH) tương đương MPH [31].

Đa số các nghiên cứu đều ủng hộ rằng việc điều trị bằng GnRH không làm tăng BMI sau điều trị và ở tuổi trưởng thành [32, 33]. Một số nghiên cứu cho thấy BMI có thể tăng thoáng qua ở giai đoạn đầu điều trị, sau đó trở về mức trước điều trị [25, 31, 34-36].

Arcari [37] và cộng sự đã so sánh BMI-SDS trên 117 trẻ nữ DTS trung ương chia thành 3 nhóm: cân nặng bình thường, thừa cân và béo phì, trong đó 33 trẻ không điều trị. Kết quả theo dõi dọc đến tuổi trưởng thành cho thấy nhóm trẻ có cân nặng bình thường và thừa cân có tăng

BMI-SDS lúc 1 và 2 năm sau điều trị, nhóm béo phì ngược lại không tăng BMI-SDS trong quá trình sử dụng GnRH. Ngoài ra, nhóm điều trị lại có BMI-SDS thấp hơn nhóm không điều trị ở thời điểm cuối cùng.

Tương tự, Palmert [38] cũng đã có kết luận rằng mặc dù trẻ béo phì có tần suất phát triển DTS cao nhưng béo phì không liên quan đến việc ức chế trục hạ đồi - tuyến yên - sinh dục do đồng vận GnRH. Nghiên cứu được thực hiện trên 96 trẻ nữ và 14 trẻ nam DTS được điều trị với đồng vận GnRH. Khối mỡ cơ thể được đánh giá qua BMI-SD, đo nếp gấp da và đo phần trăm mỡ qua kỹ thuật DEXA (dual energy x-ray absorptiometry).

Trong một nghiên cứu đoàn hệ lịch sử trên các phụ nữ đã từng điều trị DTS với đồng vận GnRH, Lazar đã cho thấy điều trị không gây hậu quả tăng BMI và các rối loạn chuyển hóa liên quan đến béo phì ở tuổi 30 đến 50 [32].

Từ 1995 đến 2019, tác giả Satitpatanapan [39] tại Thái Lan đã theo dõi trên 64 phụ nữ có DTS trung ương. Kết quả cho thấy tuổi trung bình lúc kết thúc nghiên cứu là 20.7 ± 2.7 . Nhóm không điều trị bị béo phì (BMI > 25 kg/m²) cao hơn nhóm có điều trị (72.1% so với 36.6%, $p < 0.01$). Glucose máu khi đói, HDL-C tương đương ở hai nhóm, tuy nhiên có sự khác biệt về nồng độ insulin, cholesterol, triglyceride, LDL-C và mô hình đánh giá đề kháng insulin (homeostasis model assessment-insulin resistance HOMA-IR) cao hơn ở nhóm không điều trị.

2. KẾT LUẬN

Tần suất trẻ dậy thì sớm liên quan thừa cân/béo phì ngày càng tăng. Cơ chế bệnh sinh liên kết hai vấn đề này vẫn còn chưa được biết rõ. Không phải tất cả trẻ béo phì đều có sự kích hoạt toàn phần của trục hạ đồi - tuyến yên - sinh dục, nên nghiệm pháp kích thích bằng GnRH vẫn là bước đầu tiên quan trọng khi thực hiện chẩn đoán. Tuổi xương có ít giá trị hơn so với trẻ có cân nặng bình thường, nhưng vẫn cần thiết trong việc dự đoán chiều cao cuối cùng và tư vấn điều trị. GnRH có hiệu quả làm chậm tiến triển tuổi xương, cho phép đạt được chiều cao cuối cùng phù hợp với chiều cao trung bình theo bố mẹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cemeroglu, A.P., D. Kaval và O. Ozcan, Etiology of Increased Referrals for Evaluation of Early Puberty in a Tertiary Care Center in Turkey: True Precocious Puberty, Obesity, or Parental Anxiety and Lack of Knowledge? *Glob Pediatr Health*, 2021. 8: p. 2333794x211009096.
2. Liu Y, Yu T, Li X, Pan D, Lai X, Chen Y, et al, Prevalence of precocious puberty among Chinese children: a school population-based study. *Endocrine*, 2021. 72(2): p. 573-581.
3. Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner ET, Arah OA, Olsen J, et al, Childhood overweight and obesity and timing of puberty in boys and girls: cohort and sibling-matched analyses. *Int J Epidemiol*, 2020. 49(3): p. 834-844.
4. Reinehr, T. và C.L. Roth, Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health*, 2019. 3(1): p. 44-54.
5. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A, Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*, 2009. 123(5): p. e932-9.
6. Nieuwenhuis D, Pujol - Gualdo N, Arnoldussen IAC, Kiliaan AJ, Adipokines: A gear shift in puberty. *Obes Rev*, 2020. 21(6): p. e13005.
7. Huang, A., T. Reinehr và C.L. Roth, Connections Between Obesity and Puberty: Invited by Manuel Tena-Sempere, Cordoba. *Curr Opin Endocr Metab Res*, 2020. 14: p. 160-168.
8. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, et al, Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(10): p. 3239-45.
9. Tenedero, C.B., K. Oei và M.R. Palmert, An Approach to the Evaluation and Management of the Obese Child With Early Puberty. *J Endocr Soc*, 2022. 6(1): p. bvab173.
10. Fu JF, Liang JF, Zhou XL, Prasad HC, Jin JH, Dong GP, et al, Impact of BMI on gonadorelin-stimulated LH peak in premenarcheal girls with idiopathic central

- precocious puberty. *Obesity* (Silver Spring), 2015. 23(3): p. 637-43.
11. Lee HY, Lee YJ, Ahn MB, Cho WK, Suh BK, The effect of overweight on the luteinizing hormone level after gonadorelin stimulation test in girls with idiopathic central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2018. 23(4): p. 215-219.
 12. Zhao Y, Hou L, Gao HJ, Zhan D, Zhang C, Luo XP, Independent relationship between body mass index and LH peak value of GnRH stimulation test in ICPP girls: A cross-sectional study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017. 37(4): p. 556-562.
 13. Lee, H.S., J.S. Yoon, and J.S. Hwang, Luteinizing Hormone Secretion during Gonadotropin - Releasing Hormone Stimulation Tests in Obese Girls with Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016. 8(4): p. 392-398.
 14. Kaplowitz, P. và C. Bloch, Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics*, 2016. 137(1).
 15. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al, Use of Gonadotropin - Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*, 2019. 91(6): p. 357-372.
 16. Russell DL, Keil MF, Bonat SH, Uwaifo GI, Nicholson JC, McDuffie JR, et al, The relation between skeletal maturation and adiposity in African American and Caucasian children. *J Pediatr*, 2001. 139(6): p. 844-8.
 17. Godfrey D. A., U.P., Latha Ravichandran, Elayaraja S., Shilpa Senthil Murugan, Srinivasan V., Association of bone age with overweight and obesity in children in the age group of 8 to 11 years. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 2016. 3(3): p. 788-794.
 18. Klein, K.O., R.S. Newfield và S.G. Hassink, Bone maturation along the spectrum from normal weight to obesity: a complex interplay of sex, growth factors and weight gain. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016. 29(3): p. 311-8.
 19. Aris IM, Rifas - Shiman SL, Zhang X, Yang S, Switkowski K, Fleisch AF, et al, Association of BMI with Linear Growth and Pubertal Development. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 2019. 27(10): p. 1661-1670.
 20. He, Q. và J. Karlberg, Bmi in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res*, 2001. 49(2): p. 244-51.
 21. Luo ZC, Cheung YB, He Q, Albertsson-Wikland K, Karlberg J, Growth in early life and its relation to pubertal growth. *Epidemiology*, 2003. 14(1): p. 65-73.
 22. De Leonibus, C., M.L. Marcovecchio và F. Chiarelli, Update on statural growth and pubertal development in obese children. *Pediatr Rep*, 2012. 4(4): p. e35.
 23. Marcovecchio, M.L. và F. Chiarelli, Obesity and growth during childhood and puberty. *World Rev Nutr Diet*, 2013. 106: p. 135-41.
 24. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000. 13 Suppl 1: p. 723-37.
 25. Sinthuprasith P, Dejkharnon P, Wejaphikul K, Unachak K, Near final adult height, and body mass index in overweight/obese and normal - weight children with idiopathic central precocious puberty and treated with gonadotropin - releasing hormone analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019. 32(12): p. 1369-1375.
 26. Yoon JW, Park HA, Lee J, Kim JH, The influence of gonadotropin - releasing hormone agonists on anthropometric change in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr*, 2017. 60(12): p. 395-402.
 27. Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Kim CJ, Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam Med J*, 2012. 48(1): p. 27-31.
 28. Kim HR, Nam HK, Rhie YJ, Lee KH, Treatment outcomes of gonadotropin-releasing hormone agonist in obese girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017. 22(4): p. 259-265.
 29. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD, Auxological outcome and

- time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004. 61(5): p. 626-34.
30. Kim SW, Kim YB, Lee JE, Kim NR, Lee WK, Ku JK, et al, The influence of gonadotropin releasing hormone agonist treatment on the body weight and body mass index in girls with idiopathic precocious puberty and early puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017. 22(2): p. 95-101.
31. Park J, Hwang TH, Kim YD, Han HS, Longitudinal follow - up to near final height of auxological changes in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin - releasing hormone analog and grouped by pretreatment body mass index level. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2018. 23(1): p. 14-20.
32. Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, de Vries L, Phillip M, et al, Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: BMI evolution, metabolic outcome, and general health between third and fifth decades. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. 100(4): p. 1445-51.
33. Shiasi Arani, K. và F. Heidari, Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy and Obesity in Girls. *Int J Endocrinol Metab*, 2015. 13(3): p. e23085.
34. Van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM, Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(2): p. 506-12.
35. Traggiai C, Perucchin PP, Zerbini K, Gastaldi R, De Biasio P, Lorini R, Outcome after depot gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: effects on body mass index and final height. *Eur J Endocrinol*, 2005. 153(3): p. 463-4.
36. Vuralli D, Ozon ZA, Gonc EN, Alikasifoglu A, Kandemir N, Long-term effects of GnRH agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020. 33(1): p. 99-105.
37. Arcari AJ, Gryngarten MG, Freire AV, Ballerini MG, Ropelato MG, Bergadá I, et al, Body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty during and after treatment with GnRH analogues. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2016. 2016: p. 15.
38. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF, Jr., Crigler JF, Jr., Crawford JD, Boepple PA, Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(12): p. 4480-8.
39. Satitpatanapan, P., S. Jaruratanasirikul, và H. Sriplung, Menstrual cycle, reproductive function, body mass index, and metabolic profiles of women with former central precocious puberty: 10-20-year longitudinal cohort study in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020. 33(7): p. 933-940.