

성조숙증과 수면에 관한 임상연구동향

서희애 · 이선행 · 장규태*

경희대학교 대학원 소아과교실

Abstract

Clinical Research Trends on Precocious Puberty and Sleep

Seo Hee Ae · Lee Sun Haeng · Chang Gyu Tae*

Department of Korean Pediatrics, Graduate School, Kyung Hee University

Objectives

The purpose of this study is understanding the trend of clinical researches on the correlation between precocious puberty and sleep.

Methods

18 papers were searched by using keywords 'Precocious puberty' and 'Sleep' in Pubmed, China National Knowledge Infrastructure, and those were analyzed for this study.

Results

Children aged 6 to 18 were participated in longitudinal studies and questionnaire surveys. Hormone levels and EEG were also measured in those children. This study had placed emphasis on the sleeping time and sleep quality, and sex hormones secretion during sleep and changes in the hormone secretion related to the sleep cycles. Historically, oriental medicine studies have demonstrated that there were correlations between precocious puberty and sleep. There are studies from China showed the importance of lifestyle management in preventing and treating precocious puberty, especially with light exposure during sleep.

Conclusions

Sleep is closely correlated with precocious puberty and it is an important factor to be considered in the prevention and treatment of precocious puberty.

Key words: Precocious puberty, Sleep, Pubmed, CNKI

• Received: October 19, 2021 • Revised: November 18, 2021 • Accepted: November 19, 2021

*Corresponding Author: Chang Gyu Tae

Department of Pediatrics of Korean Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gang-dong, 892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 05278, Republic of Korea

TEL: +82-2-440-7126 / FAX: +82-2-440-7143

E-mail: gtchang@khu.ac.kr

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

급속한 과학기술의 발전으로 인한 환경 호르몬의 증가, 육류 위주의 서구화된 식습관으로 유발된 소아 비만의 증가, 어린 나이 때부터 스마트폰, 태블릿, PC 등을 이용해 손쉽게 성적 자극에 노출될 수 있는 환경 등으로 인해 성조숙증은 소아 성장에 있어 큰 문제원인으로 대두되고 있다. 건강보험심사평가원에서 제공하는 보건의료빅데이터 개방시스템에서 상병명 E30 (달리 분류되지않은 사춘기의 장애)로 검색한 결과, 성조숙증으로 입원·외래 진료를 받은 환자의 수는 2016년 94,605명에서 2020년 154,806명으로 5년 사이 61% 증가하였다¹⁾.

성조숙증은 8세 미만의 여아에서 질출혈, 유방 또는 음모가 나오거나 9세 미만의 남아에서 음모가 나오거나 음경이 커지거나 고환이 4 mL 이상으로 커지는 경우, 즉 2차 성징의 출현이 나타나는 경우를 말한다. 2차 성징은 성호르몬에 의해 발달하며 성장에 큰 영향을 끼친다. 성조숙증은 매우 다양한 원인에 의해 발생하는 신체 변화 질환군으로, 발생 연령에 따라 다르긴 하지만 여아에서는 기저 질환 없이 발생하는 특발성 (Idiopathic) 성조숙증이 90%로 가장 많고, 원발성으로는 난소 종양, 대뇌 병소가 있는 경우가 있다. 남아의 경우 특발성이 50%, 나머지는 원발성으로 선천성 부신 피질 과형성, 고환종양 등 기질적인 원인에 의해 발생한다. 모든 성조숙증이 치료대상은 아니나 현재 임상상 성인기가 작을 것으로 예상되거나 성조숙증이 빠르게 진행되는 경우, 심리적인 문제를 야기할 수 있는 경우에 치료를 시행한다. 서양의학적 치료로는 Cyproterone acetate (CPA)²⁾ 등의 성선자극 호르몬 분비 호르몬 유사체를 4주 간격 또는 3개월 간격으로 피하 또는 근육 주사하는 치료법을 사용하고 있다³⁾. 한의학적 치료방법으로는 크게 陰虛火旺, 肝鬱化火, 脾虛濕蘊으로 변증하고, 滋陰降火, 疏肝瀉火, 健脾化痰利濕, 軟堅散結, 利氣活血化痰의 치법과 처방을 활용해 임상에 응용중이다^{4,5)}.

사춘기에 영향을 끼치는 Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Gonadotropic Axis (HPGA축)은 여러 요인에 의해 자극을 받으며⁶⁾ 그 중 시상하부는 뇌의 망상체와 더불어 수면 리듬에 영향을 끼치는 걸로 알려져 있으므로⁷⁾ 수면은 HPGA축과 관련이 있으며 성조숙증과도 유관한 요인이다. 국외에서는 수면과 성 성숙으로 발현되는 사춘기의 연관성에 대해 연구한 여러 논문들이

발표되어있으나 아직 국내 학회지에 성조숙증과 수면과의 상관성에 대해 연구한 문헌이 없어 체계적 문헌 고찰의 연구방법을 통해 성조숙증과 수면과의 관계성에 대해 알아보려고 한다.

II. Materials and Methods

1. 문헌 검색

미국 국립의학도서관에서 1996년 1월에 설립한 Pubmed를 대상으로 'precocious puberty', 'sleep'으로 검색하였으며 중국의 청화동방과 청화대학교에서 1999년 6월에 설립하기 시작한 국가지식기출설시 (China National Knowledge Infrastructure, CKNI)를 통해 '性早熟', '睡眠'으로 검색하였다.

2. 문헌 선택 및 제외 기준

Pubmed에서 'precocious puberty'로 검색해 6,469개의 문헌과 'sleep'으로 검색해 251,164개의 문헌이 나왔다. 'And' 검색식을 이용해 'precocious puberty'과 'sleep'을 모두 포함한 문헌을 재검색해 62개의 문헌으로 간추렸으며 그중에서 직접적으로 성조숙증과 수면에 대한 인과관계에 대해 연구한 문헌을 기준으로 재정리해 48개의 문헌을 제외했다. 1969년부터 2020년까지 발간된 14개 문헌을 분석대상으로 선정하였다 (Figure 1).

CKNI에서 '性早熟'로 검색해 5,275개의 문헌과 '睡眠'로 검색해 10,011개의 문헌과 '睡眠'으로 검색해 160,812개의 문헌이 나왔다. 'And' 검색식을 이용해 '性早熟'과 '睡眠', '性早熟'과 '睡眠'을 모두 포함한 문헌을 재검색해 각각 26개, 47개의 문헌으로 간추렸으며 그중 논문 형식을 갖춘 문헌을 기준으로 각각 22개, 43개의 문헌을 제외했다. 2017년부터 2021년까지 발간된 4개 문헌을 분석대상으로 선정하였다 (Figure 2).

대상 인원이 10례 이상이면서 직접적으로 성조숙증과 수면에 대한 인과관계에 대해 연구한 논문은 본문에서 표를 만들어 세분해 언급하였고, 그 외 임상례 수가 적거나 간접적으로 수면과의 상관성에 대해 언급한 논문 등은 고찰에서 추가로 살펴보았다.

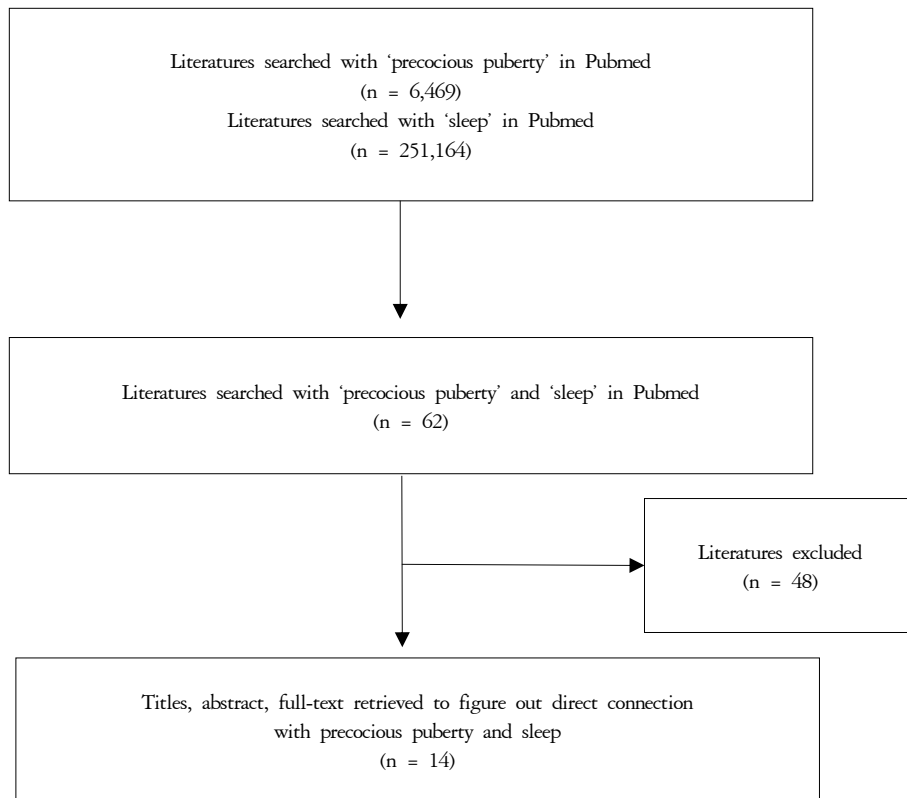


Figure 1. Flow chart of study selection process (Pubmed)

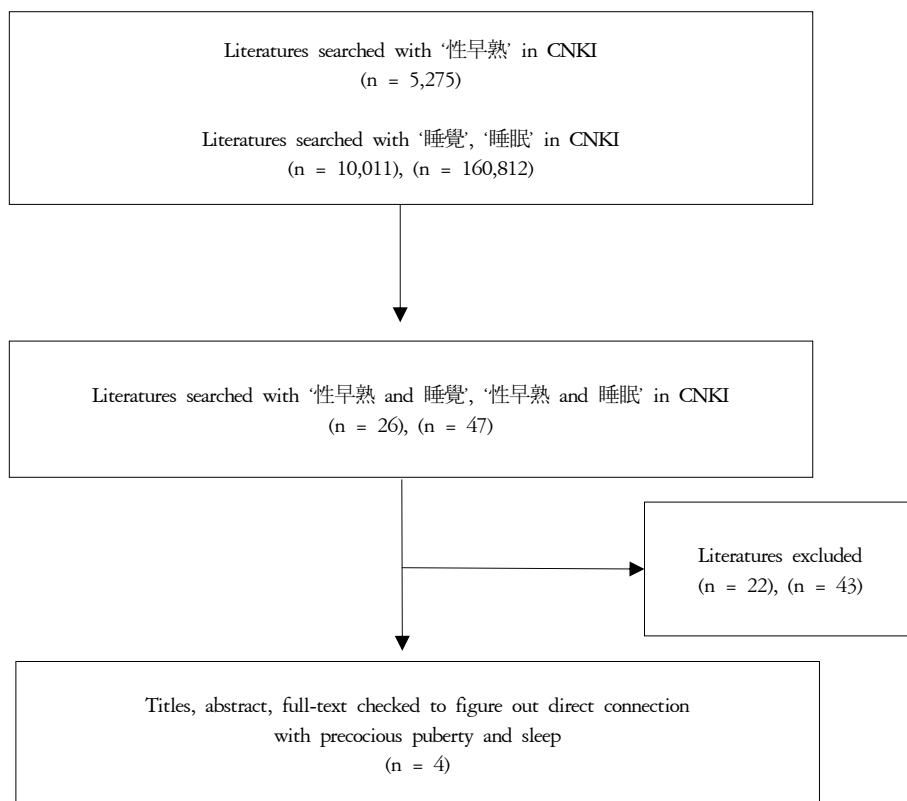


Figure 2. Flow chart of study selection process (CNKI)

III. Results

Pubmed, CNKI를 통해 성조숙증과 수면의 연관성에 관한 논문 4편을 연구대상, 연구방법, 연구내용, 연구결과, 결론으로 나눠 다음의 표로 정리하였다 (Table 1, Table 2, Table 3, Table 4).

Table 1은 비만지수와 성조숙증의 연관성에 대해 연구하였는데 만성적 과체중 어린이에게 수면의 질과 체지방체중 관리는 성조숙 위험을 줄이고, 활발한 신체

활동은 체지방률을 줄이고 최종 성인키를 증가시킨다는 결론을 통해 비만지수뿐만 아니라 수면의 질 또한 고려해야함을 밝혔다.

Table 2는 월경 관련 질환과 수면장애의 상관성에 대해 연구하였다. 연구결과 수면장애는 불규칙한 월경주기, 월경통과 관련이 있으며 이른 초경 역시 수면에 단기적인 영향이 있을 수 있음을 암시했다.

Table 3은 진성 성조숙증 여아의 수면 중 뇌파, 그중에서도 델타파 측정을 통해 수면과 성조숙증의 상관관계를 밝혔다.

Table 1. Body Mass Index Growth Trajectories, Early Pubertal Maturation and Short Stature⁸⁾

Research Objects	10 years old, 3109 Taiwanese teenagers (1746 boys, 1,463 girls)
Research method	Longitudinal study through questionnaire (re-investigation at the age of 11, 12, and 18)
Research contents	Measurement of precocious puberty through Tanner stage, parental height (CMH) by using Generalized estimating equations (GEEs), target height (TH) and final height (TH) at the age of 18 of participants, measurement of body fat percentage through BMI and other factors (genetic factors, food intake, quality of sleep, physical activity).
Research results	Sorted by class 1-4 [continuously healthy weight (class 1), rapid BMI rise (class 2), chronic overweight/obesity (class 3), and early temporary overweight/obesity (class 4)], children in class 3 were most likely to become precocious. Class 3 children showed 15% variance in Tanner stage due to their adolescent genetic score, low sleep quality, and high lean body mass (LBM).
Conclusion	In chronically overweight children, sleep quality and fat control reduce the risk of precocious puberty, and active physical activity reduces body fat percentage and increases final adult height.

Table 2. Early Menarche and Menstrual Problems are Associated with Sleep Disturbance in a Large Sample of Chinese Adolescent Girls⁹⁾

Research Objects	12-18 years old (average 15 ± 1.4 years old), 5,800 girls from Shandong, China.
Research method	Longitudinal study through questionnaire
Research contents	Menstrual cycle, menstrual period, irregularity in cycle, menstrual pain, weight, height, demographics were identified through the standardized questionnaire. Internal and external problems of the participants were figured out through Youth-Self Report of Child Behavioral Checklist. Sleeping cycle, insomnia, and quality of sleep were evaluated by Pittsburgh Sleep Quality Index.
Research results	Insomnia symptoms are significantly associated with irregular menstrual cycles (odds ratio [OR] = 1.46, 95% confidence interval [CI] = 1.06 - 2.02), menstrual pain (OR = 1.99, 95% CI = 1.44 - 2.76), and menstrual period ≥ 7 days (OR = 1.21, 95% CI = 1.00 - 1.48). Low-quality sleep is significantly associated with irregular menstrual cycles (OR = 1.72, 95% CI = 1.30 - 2.77) and menstrual pain (OR = 1.78, 95% CI = 1.34 - 2.37). Among girls aged 12 to 14, the age of menarche (under the age of 11) is significantly related with insomnia (OR = 1.62, 95% CI = 1.05 - 2.50).
Conclusion	Irregular menstrual cycles and menstrual pain are associated with sleep disorders and early menarche could be a short-term effect on the sleep of adolescent girls.

Table 3. The Relationship Between Estrogen and the Decline in Delta Power During Adolescence¹⁰⁾

Research Objects	6.7-10.5 years old (average 8.2 ± 1.1 years old), 14 girls with precocious puberty.
Research method	Longitudinal multi-faceted research.
Research contents	In order to determine whether estrogen causes a decrease in delta waves in puberty, delta waves were compared in 14 Central precocious puberty (CPP) girls and 6 pre-adolescence controls of the same age. Of the 14 CPP girls, 5 were re-studied to figure out whether delta wave changes were variable after 7-14 months of precocious puberty treatment. Delta wave changes were also compared with CPP participants through the previously studied five controls in the longitudinal multi-faceted research.
Research results	CPP participants (6.7 - 10.5 years old) spent 30% of their nights in slow-wave sleep (SWS). Delta waves ($3.7 \times 10^6 \pm 2.7 \times 10^5 \mu V^2$) were remarkable in the first 2NREM (non-rapid eye movement) and decreased exponentially ($\tau = 0.006$ min). Similar sleep steps (24% SWS) and delta dynamics ($3.3 \times 10^6 \pm 5.1 \times 10^5 \mu V^2$, $\tau = 0.004$ min) were shown in the control group of the same age. Four of the 5 CPP participants showed significant delta wave reduction (26%) similar to the previously studied control group after precocious puberty treatment ($p < 0.05$).
Conclusion	Studies modeled on CPP girls before and after estrogen suppression indicate the effect of puberty on delta wave reduction is irrelevant to age and increased estrogen does not cause delta wave reduction in adolescence. Adolescent-related neurodevelopment itself or other factors promote those sleep change instead.

Table 4. The Influence of Some Environment Factors on the Sexual Precocious¹¹⁾

Research Objects	6 - 9 years old children, 100 cases of diagnosed with precocious puberty at the pediatrics department of the first hospital of WanNan Hospital.
Research method	Questionnaire survey
Research contents	Questionnaire items were 7 questions (preference for meat products, high-calorie fatty foods, seasonal foods, exercise, romance movies and use of adult cosmetics, using of light when sleeping). And it was filled by the experimental group (100 children diagnosed with precocious puberty) and the control group (100 children selected in consideration of age and gender) comparatively.
Conclusion	Preference for dairy products, high-calorie fatty foods and avoidance of seasonal foods, use of lighting while sleeping, use of adult cosmetics, frequently watching romance movies are related with occurrence of precocious puberty. Otherwise physical activity have been studied as factors to prevent precocious puberty. Therefore, factors cause precocious puberty in daily life should be avoided and the incidence of precocious puberty should be lowered by actively participating in sports activities.
Conclusion	Studies modeled on CPP girls before and after estrogen suppression indicate the effect of puberty on delta wave reduction is irrelevant to age and increased estrogen does not cause delta wave reduction in adolescence. Adolescent-related neurodevelopment itself or other factors promote those sleep change instead.

Table 4는 성조숙증으로 진단 받은 아동에게 생활습관 관련 7개 카테고리 이뤄진 설문조사를 통해 수면시 조명 사용 등이 성조숙을 유발할 수 있으므로 일상생활 속에서 성조숙 유발요인은 멀리하고 체육 등의 신체활동을 통해 성조숙증을 예방해야한다고 말한다.

IV. Discussion

수면은 피로가 누적된 뇌의 활동을 주기적으로 회복시키는 생리적인 의식상실 상태로서, 인간뿐 아니라 모든 동물에게 있어 필수적인 생리활동이다. 수면은 시상하부와 뇌간의 망상체에 의해 조절된다. 수면은 뇌에 새롭게 기억을 형성하고, 집중도를 유지하거나, 뇌에 축적된 부산물을 제거하는 역할을 하는 것으로 알려졌으나 아직 생물학적인 수면의 역할은 정확히 밝혀지지않았다. 수면은 Rapid eye movement (REM)수면과 4단계의 Non-rapid eye movement (NREM)수면, 총 5단계로 이루어져있으며¹²⁾ 만성적인 수면 부족이나 수면 장애는 고혈압, 심혈관 질환, 당뇨병, 우울증, 비만 등을 증가시킨다.

성 성숙에 있어 소아의 수면은 필수적인 요소로서 Landy 등은 수면 중 분비되는 성장호르몬은 수면변화와 상관성이 있음을 밝히기도 했다¹³⁾. 성장호르몬은 사춘기 발달에 큰 영향을 주는데 Wu 등은 성조숙증 치료로 GnRHα 결합 GH의 효과를 측정함에 있어 수면의 질 또한 측정해 통계학적으로 유의미함을 밝혔다¹⁴⁾. 사춘기 발달에 또 다른 영향을 끼치는 성선자극호르몬 또한 수면 중에 분비된다^{15,16)}. Boyar 등도 수면 중 LH 농도 증가에 대해 얘기했으며¹⁷⁾ Matthews 등은 수면 중

부적절한 황체형성호르몬분비호르몬 (luteinizing hormone-releasing hormone; LHRH) 분비시기로 인해 에스트라디올 (Estradiol, E₂)이 증가해 성 조숙을 유발했다는 연구결과를 보고하기도 했다¹⁸⁾.

단순히 수면시간뿐만 아니라 수면의 질 또한 고려해야한다. Perriol 등은 4명의 수면무호흡 증후군 환아에게 야간수면다원검사, 수면잠복기반복검사를 통해 질 나쁜 수면은 기면증, 비만, 사춘기에 밀접한 시간적 상관성을 보임을 밝혔다¹⁹⁾.

본 연구는 Pubmed와 CNKI 검색에서 얻어진 단일 임상연구 8편, 비교임상연구 5편, 종단연구 2편, 종설 논문 2편, 동물실험연구 1편 총 19편의 성조숙증과 수면에 관한 임상연구 논문을 분석하였다.

선정된 단일임상연구는 진성·가성 성조숙증을 포괄하여 선정되었는데, 고환종양, 거짓부갑상선기능저하증, 기면증, 비만 등을 앓는 소아를 연구대상으로 삼아 성조숙증과 수면에 대한 연구를 시행하였다. 선정된 비교임상연구는 성조숙증으로 진단 받은 소아뿐만 아니라 정상 소아도 연구대상으로 삼아 비교 연구를 시행하였으며, 설문지를 통한 종단연구를 활용하였다. 연구대상의 나이는 6세~18세로 범위가 넓었다. 성조숙증의 진단 기준인 2차 성징이 나타날 때인 것을 고려하면 성 성숙이 완성되는 시기인 18세를 연구대상에 포함시킨 진단기준과 맞지 않으나 성조숙증을 앓는 경우와 아닌 경우의 목표 신장과 최종 신장을 비교 측정하기 위해 18세까지 연구한 것으로 사료된다.

논문 편수는 적으나 최근에 발행되는 논문 위주인 것으로 보아 성조숙증과 수면에 대한 연구는 서양권보다는 동양권에서 활발하게 연구중인 것으로 보인다. 중국에서는 Wang 등의 논문을 통해 성조숙증의 서양

의학적 치료와 더불어 생활습관의 교정 또한 중요함을 강조했는데²⁰⁾ 이는 Money 등이 정신성 (Psychosexual) 발달로 생활연령 (Chronological age)이 신체연령을 앞당긴다는 연구결과와 부합하며²¹⁾ 성조숙증 유발과 생활환경은 밀접한 연관이 있음을 강조한다. 생활환경 중에서도 수면 중 조명 사용에 대해 집중했는데, Xue 등은 동물실험연구를 통해 사춘기전 수컷 쥐에게 조명 노출시간과 강도를 각각 변수로 두어 실험한 결과 노출시간과 강도가 높을수록 수컷 쥐의 고환 발육이 앞당겨짐을 밝히면서 조명과 Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) 억제에 의한 성 조숙에 대해 얘기했다²²⁾.

여러 실험을 통해 성조숙증과 수면이 밀접한 연관성을 갖고 있음을 얘기하고는 있지만 성조숙증 소아에게 야간수면다원검사, 수면잠복기반복검사 등 구체적인 수면의 질을 평가할 수 있는 임상실험연구는 아직 발표되지 않았다. 또한 연구한 논문의 수 역시 18편으로 상대적으로 적은 수이었다. 앞으로 성조숙증과 수면에 대한 좀 더 섬세하고 엄격한 연구를 통해 성 조숙을 예방할 수 있는 입면 시간, 수면 시간, 질, 수면환경에 대한 객관화된 지표 개발이 필요할 것으로 사료된다.

V. Conclusion

Pubmed와 국가지식기출설시 (China National Knowledge Infrastructure, CKNI)를 통하여 'precocious puberty', 'sleep'과 '性早熟', '睡眠', '睡眠'으로 검색하여 나온 1969년부터 2021년까지의 18편의 논문을 대상으로 성조숙증과 수면에 대한 연구대상, 연구방법, 연구내용, 연구결과 등에 대하여 살펴 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 연구대상은 비교를 위해 성조숙증으로 진단받은 소아뿐만 아니라 정상 소아 또한 포함하였으며 나이는 6세~18세로 다양했다.
2. 연구방법은 중단연구, 설문지 조사, 호르몬 수치 측정, 뇌파 측정, 동물실험 등을 사용하였다.
3. 단순히 수면시간뿐만 아니라 수면 중 분비되는 성호르몬과 수면 변화에 대한 호르몬 분비변화

또한 연구해 입면 시간 및 수면의 질을 강조하였다.

4. 논문 발행년도를 통해 서양권보다 동양권에서 더욱 활발하게 성조숙증과 수면의 상관성에 대해 연구 중임을 알 수 있었다.
5. 서양권과 달리 중국에서 발간된 논문에서는 성조숙증 예방 및 치료에 있어 생활습관의 중요성을 강조했으며 그 중 수면 중 조명 사용에 대해 집중하여 연구하였다.

VI. References

1. Health Insurance Review and Assessment Service. Uniform Requirements for Manuscripts uploaded to Health Care Big Data Open System: Writing and Editing for Salary Information Management Department [Internet]. Health Insurance Review and Assessment Service; 2000 [Updated 2021 Feb]. Available from: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap3thDsInfo.do>
2. Laron Z, Kauli R. Experience with cyproterone acetate in the treatment of precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:805-10.
3. Pediatrics at Korean Medicine National University. Pediatrics of Korean medicine, 3th ed. Seoul: Uiseongdang Publishing Co. 2020:827-31.
4. Lee MJ, Chang GT, Jeong HY. The study for precocious puberty in recent journals of traditional Chinese medicine. *J Korean Orient Pediatr.* 2008;22(1):163-187.
5. Kweon JH, Lee SY, Yu SA. The trend of clinical research on treatment for precocious puberty- focusing on recent studies in the Chinese medical journal CAJ -. *J Korean Orient Pediatr.* 2017;31(1):63-73.
6. Rossodivita A, Miceli Sopo S, D'Alessio E, Valentini P. Gonadotropin-dependent sexual precocity in a boy affected by pseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:845-7.
7. Jenkins JS. The hypothalamus. *Br Med J.* 1972;2:99-102.
8. Fan HY, Lee YL, Hsieh RG, Yang C, Chen YC. Body mass index growth trajectories, early pubertal maturation, and short stature. *Pediatr Res.* 2020;88:117-24.

9. Liu XC, Chen H, Liu ZZ, Fan F, Jia CX. Early menarche and menstrual problems are associated with sleep disturbance in a large sample of chinese adolescent girls. *Sleep*. 2017;40(9):1-11.
10. Mchill A, Klerman E, Slater B, Kangaroo T, Mankowski P, Shaw N. The relationship between estrogen and the decline in delta power during adolescence. *Sleep*. 2017; 40(3):1-8.
11. Xue FL. The Influence of some environment factors on the sexual precocious [Master]. [WanNan]: WanNan Medical college; 2017. 41p.
12. Neuropsychiatric Textbook Compilation Committee at Korean Medicine National University. Korean medicine neuropsychiatric science, 1st ed. Seoul: Maybe Publishing Co. 2018:549-51.
13. Landy H, Boepple P, Mansfield M, Charpie P, Schoenfeld D, Ling K, Romero G, Crawford J, Crigler F, Blizzard R, Crowley W. Sleep modulation of neuroendocrine function; developmental changes in gonadotropin-releasing hormone secretion during sexual maturation. *Pediatr Res*. 1990;28(3):213-7.
14. Wu XJ, Wu CQ, Chen XX. Effect of growth hormone combined with GnRHa on bone metabolism markers and sleep quality in girls with central precocious puberty. *World J Chin Sleep Med*. 2021;8(6):1020-1.
15. Chipman J. Pubertal control mechanisms as revealed from human studies. *Federation Proc*. 1980;39:2391-4.
16. Beck W, Stubbe P. Pulsatile secretion of luteinizing hormone and sleep-related gonadotropin rhythms in girls with premature thelarche. *Eur J Pdeiatr*. 1984:168-170.
17. Boyar R, Finkelstein J, David R, Roffwarg H, Kapen S, Weitzman E, Hellman L. Twenty-four hour patterns of plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in sexual precocity. *N Engl J Med*. 1973; 289:282-6.
18. Matthews MJ, Parker DC, Rebar RW, Jones KL, Rossman L, Carey DE, Yen SSC. Sleep-associated gonadotropin and oestradiol patterns in girls with precocious sexual development. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982;17: 601-7.
19. Perriol MP, Cartigny M, Lamblin MD, Poirot I, Weill J, Derambure P, Monaca C. Childhood-onset narcolepsy, obesity and puberty in four consecutive children; a close temporal link. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(3): 257-65.
20. Wang L, Gao Y, Lee XC, Song XY. GnRH-a integrated RhGH improvement of age-specific idiopathic central precocious children-predicting the effectiveness and safety of adult height-. *Maternal Child Health Care China*. 2019;34(16):3703-5.
21. Money J, Alenxander D. Psychosexual development and absence of homosexuality in males with precocious puberty. *J Nerv Ment Dis*. 1969;148(2):111-123.
22. Xue YY, Lin YY, Yu J, Sun W, Wang YH. Effects of photoperiodic alteration on gonadal axis in male golden hamsters before puberty. *J Tradit Chin Med*. 2015; 30(1):280-3.