

Uso de metformina no tratamento da obesidade infantil e na adolescência: uma revisão bibliográfica

Metformin use in the treatment of childhood and adolescent obesity: a literature review

DOI:10.34117/bjdv7n9-240

Recebimento dos originais: 15/08/2021

Aceitação para publicação: 15/09/2021

Mariana Melo de Moraes

Ensino superior incompleto.

Instituição: FAMINAS- BH (Faculdade de Minas).

Endereço: Rua Bernardo Guimarães 2053, apto 1001, bairro Lourdes, Belo Horizonte, MG. CEP: 30140082

E-mail: marimeloumoraes@hotmail.com

Pedro Henrique Martins de Souza

Ensino superior incompleto

Instituição: UNI-ICS FUNORTE

Endereço: Rua Délio de Almeida Oliveira, 59, apartamento 304 bloco B, bairro Vila Brasília, Montes Claros - MG (CEP: 39400-54)

E-mail: pedro.martins@soufunorte.com.br

Danielle Lima da Costa

Ensino superior Incompleto

Instituição: FAMINAS BH

Endereço: Rua turmalina, 124, bairro Carajás, contagem . CEP 32183-315

E-mail: daniellemadcosta@gmail.com

Warlon Jorge Brito

Ensino superior incompleto

FAMINAS-BH

Endereço: Av. Cristiano Machado, 12001 - Vila Clóris, Belo Horizonte

E-mail: warlon_brito@hotmail.com

Samuel Oliveira Dumont Horta

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Faculdade de Minas FAMINAS-BH

Endereço: Rua nova era, 40, comiteco

E-mail: samu.dumont@hotmail.com

Camila Vieira Rocha de Sousa

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Faculdade de Minas FAMINAS-BH

Endereço: Rua Professor Antônio Aleixo 358

E-mail: camilavrocha31@gmail.com

Viviane Godinho Caldeira

Ensino Superior Completo

Instituição: Faminas BH- Faculdade de Minas

Endereço: rua Mondovi, 421, bandeirantes, BH/MG cep 31340590

E-mail: vivianegcal@hotmail.com

Folmer Quintão Torres

Mestre em medicina pelo Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte

Faminas BH - Santa Casa BH

Endereço: Rua Maura 1001/603, União BH – CEP: 31160- 282

E-mail: folmer.quintao@gmail.com

RESUMO

Hoje nos deparamos com um grande problema de saúde pública: a obesidade infantil. Dessa forma estudos para a sua abordagem são necessárias para guiar o profissional da saúde na condução dos casos. O uso da metformina é um medicamento amplamente utilizado para o tratamento da diabetes na população adulta. O estudo presente traz o uso dessa mesma medicação no tratamento da obesidade infantil.

Palavras-Chave: “Childhood Obesity”, “Metformin” “Treatment”.

ABSTRACT

Today we face a major public health problem: childhood obesity. Thus, studies on its approach are necessary to guide health professionals in the management of cases. The use of metformin is a drug widely used for the treatment of diabetes in the adult population. The present study brings the use of this same medication in the treatment of childhood obesity.

Keywords: "Childhood Obesity", "Metformin" "Treatment".

1 INTRODUÇÃO

A obesidade infantil e na adolescência (OI) é um importante problema de saúde pública mundial, devido ao aumento exponencial de sua prevalência nos últimos anos¹. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que 41 milhões de crianças com menos de 5 anos são obesas, e, nos últimos anos houve um aumento de 16% na prevalência de obesidade entre crianças e adolescentes no mundo².

Além disso, a obesidade é um importante fator de risco independente para doenças metabólicas, como a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia (DL), síndrome metabólica (SM), e para doenças cardiovasculares como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e aterosclerose^{1,3}. Como consequência disso, observa-se cada vez mais, um aumento na ocorrência de resistência à insulina, glicemia de jejum e tolerância à glicose alteradas, DL e HAS em crianças e adolescentes obesos^{4,5}.

A base da prevenção e do tratamento da OI é por meio da modificação no estilo de vida, incluindo melhoria na dieta e realização de atividade física, no entanto, a adesão a longo prazo à essas medidas são muito ruins. Sendo assim, diferentes terapias farmacológicas têm sido utilizadas para tratar a OI e suas complicações⁵.

A Metformina (MT) é um agente anti-hiperglicemiante oral, aprovada para uso em adultos e crianças com 10 anos ou mais para o tratamento do DM2^{6,7}. Como perdas de peso foram observadas em pacientes com DM2 que foram tratados com MT^{8,9} e em adultos com pré-diabetes¹⁰, além de reduzir a hiperinsulinemia e dislipidemia nesses últimos pacientes, a MT também está sendo estudada em relação a sua eficácia na OI^{11,18}.

Esses resultados têm motivado o uso da MT em adolescentes nas fases iniciais do desenvolvimento de DM2 e SM, principalmente naqueles pacientes com obesidade e hiperinsulinemia, a fim de reduzir o risco de doenças metabólicas e cardiovasculares¹⁹.

Em contraste, não há evidências suficientes sobre os efeitos da MT na OI, ou um consenso estabelecido no momento. Porém, vários ensaios clínicos controlados randomizados estão sendo realizados e, identificaram melhorias significativas no tratamento com MT em crianças e adolescentes obesos^{20,22}.

2 OBJETIVO

Verificar a eficácia do uso de Metformina no tratamento da obesidade infantil e na adolescência.

3 METODOLOGIA

PROJETO

Esta revisão bibliográfica foi conduzida de acordo com o guidelines Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009).

TIPOS DE ESTUDO

Foram analisados ensaios clínicos controlados e randomizados, publicados em inglês no período de 2011 a 2021. Os estudos excluídos dessa revisão foram: estudos em modelo animal, artigos que não eram ensaios clínicos controlados e randomizados e artigos não publicados originalmente em inglês.

POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram incluídas crianças e adolescentes com idade entre 6 e 18 anos, obesas (IMC acima do percentil 95 ou 98 para idade e sexo) e com resistência à insulina.

MÉTODOS DE PESQUISA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

A busca dos estudos foi realizada por meio das bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) de forma independente por uma autora (M.M.M). A pesquisa pelos descritores e termos utilizados foi efetuada mediante consulta ao Medical Subject Headings (MeSH), através do portal da U.S. National Library of Medicine (NLM) e os descritores utilizados foram: “Childhood obesity”, “Metformin”. A combinação utilizada foi: (“Childhood obesity”AND “Metformin”).

SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois pesquisadores independentes (M.M.M e V.G.C) avaliaram a elegibilidade, características e qualidade dos estudos. Os estudos considerados relevantes foram captados para uma leitura detalhada. A partir da definição dos estudos elegíveis, os dados foram extraídos pelos autores e usado para a construção desta revisão bibliográfica.

Foram identificados inicialmente 214 trabalhos. A triagem inicial partiu da identificação de artigos duplicados, estudos que não apresentavam relevância aparente, artigos que não eram ensaios clínicos controlados e randomizados, modelo animal, ensaios clínicos não publicados em inglês e ensaios clínicos que realizavam estudos em pacientes adultos, e estudos com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2. Sendo assim, 6 estudos foram considerados relevantes para analisar a efetividade da utilização de Metformina no tratamento da obesidade infantil e na adolescência (ADEYEMO, et al., 2015, BASSOLS J, et al., 2019, KENDALL, et al., 2013, PASTOR-VILLAESCUSA B, et al., 2017, VANDER AA, et al., 2014, WARNAKULASURIYA LS, et al., 2018).

4 DESENVOLVIMENTO/ DISCUSSÃO

Pastor-Villaescusa B., et al.,²⁵ em seu estudo randomizado, prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, realizado com 140 crianças em fase puberal e pré-puberal por 6 meses identificou redução significativa no escore z do IMC em crianças pré-púberes obesas tratadas com 1 g / d de MT, mesmo não havendo melhora significativa no estilo de vida. O mesmo resultado não foi encontrado em crianças púberes

obesas, o que aponta para a possibilidade de que alterações fisiológicas e hormonais decorrentes da puberdade, interferem nos resultados. Neste mesmo estudo também verificou-se uma melhora significativa da relação adiponectina-leptina e um declínio nas concentrações plasmáticas de INF- γ em crianças pré-púberes obesas tratadas com MT durante 6 meses.

Assim, segundo o referido estudo, a MT diminuiu o escore z do IMC versus placebo no grupo pré-púbere (-0,8 e -0,6, respectivamente; diferença, 0,2; P = 0,04), reduziu o índice de verificação de sensibilidade à insulina quantitativa (0,010 e -0,007; diferença, 0,017; P = 0,01), a relação adiponectina-leptina (0,96 e 0,15; diferença, 0,81; P = 0,01) e no interferon- γ (-5,6 e 0; diferença, 5,6; P = 0,02), não tendo sido relatado nenhum efeito adverso sério.

Bassols J., et al,²⁶ em seu ensaio piloto duplo-cego controlado por placebo conduzido em 18 crianças pré-púberes e no início da puberdade durante 24 meses após tratamento com 850 mg/dia de MT verificou que após 12 meses houve uma tendência de redução nas pontuações de desvio padrão de peso (SDS), IMC-SDS, leptina, relação de leptina para adiponectina de alto peso molecular (HMW), proteína C reativa de alta sensibilidade (hsCRP), espessura da íntima média da carótida (cIMT), massa gorda e gordura do fígado. O efeito da MT na redução do IMC-SDS, leptina, proporção de adiponectina leptina-para-HMW, hsCRP e gordura hepática manteve-se após 24 meses de tratamento.

Neste mesmo estudo, observou-se que após 6 meses de tratamento houve uma tendência de redução no IMC-SDS ($-0,6 \pm 0,2$ vs $0,1 \pm 0,1$), leptina ($-3,4 \pm 2,3$ vs $7,1 \pm 3,9$) e razão de adiponectina leptina-para-HMW ($-0,4 \pm 0,5$ vs $3,2 \pm 1,1$) nas crianças tratadas com MT em comparação com o grupo placebo. O tratamento de 12 meses pareceu causar uma redução no SDS de peso ($-0,7 \pm 0,2$ vs $0,1 \pm 0,1$), IMC-SDS ($-0,7 \pm 0,2$ vs $0,1 \pm 0,1$), leptina ($-5,7 \pm 2,7$ vs $2,9 \pm 4,3$), proporção de adiponectina leptina-para-HMW ($-0,7 \pm 0,7$ vs $2,5 \pm 1,2$), CRPus ($-1,4 \pm 0,6$ vs $0,1 \pm 0,6$), cIMT ($-0,06 \pm 0,01$ vs $0,01 \pm 0,01$), massa gorda ($-0,8 \pm 1,0$ vs $-0,2 \pm 0,8$), e gordura hepática ($-2,3 \pm 1,9$ vs $1,6 \pm 1,4$). A tendência da MT em reduzir o IMC-SDS ($-0,6 \pm 0,2$ vs $0,1 \pm 0,1$), leptina ($-6,1 \pm 3,6$ vs $3,4 \pm 4,3$), razão de adiponectina leptina-para-HMW ($-1,6 \pm 1,5$ vs $1,9 \pm 1,3$), CRPus ($-1,3 \pm 0,6$ vs $0,0 \pm 0,5$) e gordura hepática ($-4,1 \pm 2,8$ vs $2,0 \pm 3,2$) mantiveram-se após 24 meses de tratamento, não tendo sido observado nenhum efeito colateral.

Warnakulasuriya LS, et al, realizou um estudo²⁷ triplo-cego controlado em 150 crianças obesas em idade escolar que receberam aleatoriamente MT (8-10 anos-500 mg

12 horas; 11-16 anos-1 g 12 horas) ou placebo, durante 12 meses. Uma redução média significativa foi observada no grupo de metformina em comparação com o placebo, no peso (-0,991 vs. 1,394, $p = 0,000$), IMC / pontuação do desvio padrão da idade (SDS; -0,287 vs. -0,116, $p = 0,000$), % FM / Idade-SDS (-0,092 vs. 0,016, $p = 0,04$), pressão arterial sistólica (PAS; -0,415 vs. 0,015, $p = 0,015$), colesterol total (-0,95 vs. -0,7, $p = 0,001$), lipoproteína de baixa densidade (-0,67 vs. -0,45, $p = 0,001$) e proteína C reativa altamente sensível (-1,36 vs. 0,08, $p = 0,013$) em 6 meses, e em IMC / Idade-SDS (-370 vs. -0,222, $p = 0,001$), WC / Idade-SDS (-0,473 vs. -0,337, $p = 0,018$), PAS (-0,834 vs. -0,477, $p = 0,023$) e triglicérides (-0,33 vs. -0,14, $p = 0,019$) em 12 meses.

No estudo conduzido por Adeyemo MA., et al,²⁸ que analisou por 6 meses os efeitos do uso de 1000mg de MT duas vezes ao dia em 100 crianças obesas com hiperinsulinemia com idades entre 6-12 anos, concluiu que, em comparação com o placebo, houve um ganho significativamente menor no IMC (metformina $-0,78 \pm 0,3$ vs. placebo $+ 0,32 \pm 0,3$ kg / m², $P = 0,006$) e de massa de gordura corporal ($+ 0,48 \pm 0,7$ vs. $+ 1,88 \pm 0,9$ kg, $P < 0,04$). Além disso, as crianças tratadas com MT aumentaram sua massa magra em uma quantidade significativamente menor do que as crianças tratadas com placebo ($p < 0,001$), e não houve diferença significativa na velocidade de crescimento em ambos os grupos ($p = 0,15$).

Ademais, após o jejum noturno, o grupo controle demonstrou tendência de menor ingestão de alimentos em comparação com o grupo de placebo ($p = 0,076$).

Em relação as avaliações sobre a fome, o grupo controle teve uma diminuição desta ($p = 0,013$); e também houve um aumento nas avaliações de saciedade ($p = 0,01$) em comparação com o grupo placebo. Contudo, em relação a ingestão energética, apetite, concentrações de insulina ou leptina, não houveram associações significativas entre os dois grupos ($p > 0,05$).

Kendall D., et al, também conduziu um estudo²⁹ com 150 crianças obesas de 8-18 anos, com hiperinsulinemia e / ou glucose em jejum diminuída ou tolerância diminuída à glucose, utilizando MT 1 g pela manhã e 500 mg à noite durante 6 meses. Concluiu que a MT gerou uma redução significativa no IMC, de 37,1 kg / m² no início do estudo para 36,56 kg / m² em 3 meses, em comparação com placebo ($P = 0,004$) e em 6 meses ($P = 0,005$). Além disso, a MT em 3 e 6 meses também gerou um peso significativamente menor em relação à linha de base do que o placebo, porém não houveram alterações significativas em relação a altura em ambos os grupos, o que sugere que as diferenças no IMC geradas pela MT no grupo controle foram causadas pela redução do peso destes.

Já em relação a glicemia de jejum, em 3 meses a MT reduziu de 4,83 para 4,79 mmol / litro no grupo de controle, em comparação com o grupo de placebo ($p= 0,047$), a qual foi mantida em 6 meses, porém não foi estatisticamente significativa. Outros parâmetros foram analisados, como a alanina aminotransferase (ALT) que melhorou no grupo controle em 3 meses, porém não se manteve em 6 meses, e a relação adiponectina para leptina (ALR) a qual melhorou significativamente em 3 meses no grupo controle em comparação ao placebo ($p = 0,02$).

Ademais, não ocorreram reações adversas graves, porém foram registrados 28 eventos adversos (20 no grupo MT e oito no grupo placebo), sendo que os eventos adversos mais comuns relatados foram diarreia, náusea e dor abdominal, permitindo uma boa adesão à terapia.

Van der Aa MP, et al,³⁰ realizou um ensaio clínico randomizado com 19 pacientes durante 18 meses, utilizando MT com doses de 1000mg duas vezes ao dia e em casos de efeitos colaterais 500mg duas vezes ao dia ou 1000mg uma vez ao dia. Após 6 a 9 meses de tratamento foi observado uma queda substancial de 1,93 para 0,82kg/m² (-1,38kg/m²) no grupo de ensaio clínico. Em 18 meses foi observada a diminuição no IMC diário de -2,10 para -1,58 kg/m² (-0,36kg/m²) na prática clínica diária, contra de -2,87 para -1,27 kg/m² (+0,22kg/m²) do ensaio clínico randomizado, sendo assim, houve uma mudança não significativa ($p=0,69$). Com relação ao metabolismo da glicose em 18 meses, houve uma diferença significativa entre o grupo de ensaio e o da prática clínica, com aumento de 0.0 para 0.3 mmol/l (+0,2mmol/l) na prática e diminuição de -0.5 para 0.0mmol/l (-0,2mmol/l) no grupo de ensaio ($p=0,001$). Com relação à resistência à insulina e hemoglobina glicada não houve diferenças significativas entre os grupos.

Pelos estudos supra citados é possível observar que o uso de MT em pacientes pediátricos obesos têm apresentado bons resultados praticamente sem efeitos adversos indesejados, o que aponta a droga como boa opção no tratamento da obesidade infantil e no controle da inflação, apesar de carecer de estudos mais aprofundados.

5 CONCLUSÃO

Comparando os resultados dos estudos selecionados, conclui-se, que o uso de MT oral no tratamento da OI é positiva, visto que ocasionou uma diminuição significativa do IMC. Dessa forma, passa a ser uma opção terapêutica concomitante aos hábitos de vida saudáveis. O uso da medicação também foi positiva com relação ao metabolismo da glicose, PAS, colesterol total e frações, triglicérides e relação adiponectina-leptina. Não

foram observados efeitos colaterais graves pelos pacientes, sendo a medicação bem tolerada. Apesar dos resultados positivos, estudos mais aprofundados ainda são necessários, devido à ausência de evidências suficientes para a comprovação da eficácia no uso da droga.

REFERÊNCIAS

1. FREEDMAN, D. et al. The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, v. 103, n. 6, p. 1175-1182, 1999.
2. World Health Organization.
3. WEISS, R. et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 23, p. 2362-2374, 2004.
4. REILLY, J. Health consequences of obesity. *Archives of Disease in Childhood*, v. 88, n. 9, p. 748-752, 2003.
5. GOLAY, A. Metformin and body weight. *International Journal of Obesity*, v. 32, n. 1, p. 61-72, 2007.
6. VIOLLET, B. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science*, v. 122, n. 6, p. 253-270, 2011.
7. BAILEY, C. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care*, v. 15, n. 6, p. 755-772, 1992.
8. KNOWLER, W.; BARRETT-CONNOR, E.; FOWLER, S. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, v. 346, n. 6, p. 393-403, 2002.
9. SEIFARTH, C.; SCHEHLER, B.; SCHNEIDER, H. Effectiveness of Metformin on Weight Loss in Non-Diabetic Individuals with Obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, v. 121, n. 01, p. 27-31, 2012.
10. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*, v. 35, n. 4, p. 731-737, 2012.
11. YANOVSKI, J. et al. Effects of Metformin on Body Weight and Body Composition in Obese Insulin-Resistant Children: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes*, v. 60, n. 2, p. 477-485, 2011.
12. WILSON, D.; ABRAMS, S.; AYE, T. Metformin Extended Release Treatment of Adolescent Obesity. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, v. 164, n. 2, p. 116-123, 2010.
13. LAVINE, J.; SCHWIMMER, J.; VAN NATTA, M. Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. *JAMA*, v. 305, n. 16, p. 1659-1668, 2011.
14. FREEMARK, M.; BURSEY, D. The Effects of Metformin on Body Mass Index and Glucose Tolerance in Obese Adolescents With Fasting Hyperinsulinemia and a Family History of Type 2 Diabetes. *Pediatrics*, v. 107, n. 4, p. 51-57, 2001.

15. SRINIVASAN, S. et al. Randomized, Controlled Trial of Metformin for Obesity and Insulin Resistance in Children and Adolescents: Improvement in Body Composition and Fasting Insulin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 91, n. 6, p. 2074-2080, 2006.
16. ATABEK, M.; PIRGON, O. Use of Metformin in Obese Adolescents with Hyperinsulinemia: A 6-month, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 21, n. 4, p. 339-348, 2008.
17. ŠKRHA, J. et al. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 63, n. 12, p. 1107-1114, 2007.
18. ERSOY, C. et al. The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 81, n. 1, p. 56-60, 2008.
19. KELLY, A. et al. Effects of Exenatide vs. Metformin on endothelial function in obese patients with pre-diabetes: a randomized trial. *Cardiovascular Diabetology*, v. 11, n. 1, p. 64, 2012.
20. SRINIVASAN, S. et al. Randomized, Controlled Trial of Metformin for Obesity and Insulin Resistance in Children and Adolescents: Improvement in Body Composition and Fasting Insulin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 91, n. 6, p. 2074-2080, 2006.
21. LOVE-OSBORNE, K.; SHEEDER, J.; ZEITLER, P. Addition of Metformin to a Lifestyle Modification Program in Adolescents with Insulin Resistance. *The Journal of Pediatrics*, v. 152, n. 6, p. 817-822, 2008.
22. BURGERT, T. et al. Short-term metabolic and cardiovascular effects of metformin in markedly obese adolescents with normal glucose tolerance. *Pediatric Diabetes*, v. 9, n. 6, p. 567-576, 2008.
23. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Self-reported influenza-like illness during the 2009 H1N1 influenza pandemic—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, v. 60, n. 2, p. 37-41, 2011.
24. JAGER, J. et al. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Internal Medicine*, v. 257, n. 1, p. 100-109, 2005.
25. PASTOR-VILLAESCUSA, B. et al. Metformin for Obesity in Prepubertal and Pubertal Children: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, v. 140, n. 1, p. e20164285, 2017.
26. BASSOLS, J. et al. Effects of metformin administration on endocrine-metabolic parameters, visceral adiposity and cardiovascular risk factors in children with obesity and risk markers for metabolic syndrome: A pilot study. *PLOS ONE*, v. 14, n. 12, p.

e0226303,

2019.

27. WARNAKULASURIYA, L. et al. Metformin in the Management of Childhood Obesity: A Randomized Control Trial. *Childhood Obesity*, v. 14, n. 8, p. 553-565, 2018.

28. ADEYEMO, M. et al. Effects of metformin on energy intake and satiety in obese children. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 4, p. 363-370, 2015.

29. KENDALL, D. et al. Metformin in Obese Children and Adolescents: The MOCA Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 98, n. 1, p. 322-329, 2013.

30. VAN DER AA, M. et al. METFORMIN: an efficacy, safety and pharmacokinetic study on the short-term and long-term use in obese children and adolescents – study protocol of a randomized controlled study. *Trials*, v. 15, n. 1, p. 207, 2014.