

## ARTÍCULOS COMENTADOS

### **Metformin for Rapidly Maturing Girls with Central Adiposity: Less Liver Fat and Slower Bone Maturation**

Francis de Zegher, Cristina García Beltrán, Abel López-Bermejod, Lourdes Ibáñez.  
Horm Res Paediatr. 2017 Nov 7. doi: 10.1159/000479369

**Introducción:** Niñas con antecedente de haber nacido pequeñas para la edad gestacional (PEG), y con recuperación postnatal de peso tienden a desarrollar exceso de tejido adiposo visceral y hepático, lo que puede acompañarse de riesgo aumentado de adrenarquia, pubarquia precoz y pubertad precoz. Un estudio previo determinó que el tratamiento con metformina durante 4 años disminuía la adiposidad central en este grupo de niñas, y normalizaba la progresión puberal y estatura. **Objetivo:** Determinar la relación entre el tratamiento con metformina, maduración ósea y composición corporal.

**Métodos:** Fueron incluidas pacientes de sexo femenino con pubarquia precoz que tuvieran niveles séricos elevados de DHEAS y/o Adrostenediona, y que además tuvieran antecedente de ser recién nacidas de término <2,9kg, o de pretérmino con < -1DS de peso. Además debían tener un IMC <22 (que corresponde al corte de +2DS a los 8 años), y un estadio Tanner 1 mamario.

Se randomizaron 34 niñas con antecedente de PEG y pubarquia precoz; 17 recibieron metformina y 17 no fueron tratadas. Fueron seguidas durante 4 años de tratamiento, más un año adicional posterior a la suspensión. Se analizaron la edad ósea (Según Greulich-Pyle, y Tanner-Whitehouse), composición corporal mediante DXA, y determinación de tejido adiposo subcutáneo, visceral y hepático mediante resonancia magnética (MRI).

El estudio fue aprobado por el Comité de ética del Hospital Sant Joan de Déu y se obtuvo consentimiento informado a los padres.

**Resultados:** El promedio de edades al inicio del estudio fue de 8 años en ambos grupos. La diferencia entre los Z-score de peso al nacer e IMC al inicio del estudio fue mayor a 2 DS en todos los casos. Esta diferencia fue de  $2,8 \pm 0,3$  en el grupo tratado con metformina y  $2,4 \pm 0,2$  en el grupo control.

Las niñas tratadas con metformina no presentaron cambios significativos en la densidad mineral ósea, ni en la masa magra. Sin embargo, en el estudio DXA tras 4 años de tratamiento, se observó menor ganancia de masa grasa total ( $4,6 \pm 0,7$

vs  $10,0 \pm 1,3$  kg,  $p \leq 0,005$ ) y de masa grasa abdominal ( $1,2 \pm 0,3$  vs  $3,0 \pm 0,5$  kg,  $p \leq 0,005$ ). En el estudio de MRI se evidenció una disminución significativa al 4to año de seguimiento del volumen de grasa visceral ( $28 \pm 2$  vs  $42 \pm 4$  mm<sup>2</sup>,  $p \leq 0,01$ ) y del porcentaje de grasa hepática ( $9 \pm 1$  vs  $18 \pm 2\%$ ,  $p \leq 0,005$ ).

En cuanto a la maduración ósea, se observó que en el grupo control el Z-score de edad ósea avanzó de  $0,9 \pm 0,2$  a  $1,6 \pm 0,3$  DS, en tanto que en el grupo tratado con metformina, éste se redujo de  $0,9 \pm 0,3$  a  $0,8 \pm 0,3$ , diferencia estadísticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ). Además se observó una tendencia a mayor velocidad de crecimiento según edad cronológica, la que se volvió estadísticamente significativa al considerar edades óseas ( $5,3 \pm 0,4$  cm/año en el grupo control y  $7,0 \pm 0,5$  cm/año en el grupo tratado con metformina,  $p < 0,01$ ).

Por último, la edad de menarquia promedio se vio retrasada en más de un año en el grupo tratado ( $11,1 \pm 0,1$  años, vs  $12,6 \pm 0,2$  años,  $p \leq 0,005$ ).

### **Discusión:**

Se sabe que la metformina disminuye el porcentaje de grasa visceral y hepática. Un aumento de este componente graso se ha asociado a aceleración de la maduración ósea y adelantamiento del desarrollo puberal, por mecanismos que aún no están completamente dilucidados. La mayoría de las niñas con diagnósticos de pubarquia o adrenarquia tempranas se beneficiarían de la reducción en la grasa visceral y hepática, siendo la primera opción el fomentar estilos de vida saludables, y eventualmente apoyo farmacológico con metformina. Esta opción terapéutica tendría ventajas respecto del bloqueo del eje gonadotrópico, que pudiera llevar a un aumento de la adipocidad central. Si bien los resultados apoyan en forma consistente las conclusiones de los autores, son limitantes de este estudio la ausencia de un grupo control cegado y la muestra relativamente pequeña.

### **Revisión por:**

Dr. Tomás Muñoz Perez  
Residente de Endocrinología pediátrico  
IDIMI.