

Uso de la metformina en el síndrome de ovarios poliquísticos

Use of metformin in polycystic ovarian syndrome

José T. Núñez Troconis*

RESUMEN

Se evaluó el uso de la metformina en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, mediante la revisión de los artículos publicados desde el año 1970 hasta abril 2020 en revistas latino-americanas e internacional localizadas en Pub-Med, Google Scholar, Springer, DAOJ, Web of Knowledge, la biblioteca Cochrane, Embase, Scielo, Imbiomed-L, Redalyc y Latindex. Se usaron y buscaron empleando los términos (Mesh): metformina, metformina y síndrome de ovarios poliquísticos, síndrome ovarios poliquísticos y patogenia, síndrome de ovario poliquístico y tratamiento. Se revisó, analizó y discutió el uso de la metformina en el síndrome de ovarios poliquísticos. El uso de la metformina es cada vez más frecuente en todo el mundo. Es una medicación muy bien tolerada, económicamente accesible y con escasos efectos colaterales.

Palabras clave: Metformina, enfermedad de ovarios poliquísticos.

SUMMARY

The use of metformin in patients with polycystic ovarian syndrome was evaluated by reviewing the articles published from 1970 to April 2020 in Latin American and International journals located in Pub-Med, Google Scholar, Springer, DAOJ, Web of Knowledge, the Cochrane Library, Embase, Scielo, Imbiomed-L, Redalyc, and Latindex. They were used and searched using the terms (Mesh): metformin, metformin, and polycystic ovary syndrome, polycystic ovarian syndrome, and pathogenesis, polycystic ovary syndrome, and treatment. It was reviewed, analyzed, and discussed the metformin use in polycystic ovarian syndrome. Metformin use is becoming more common worldwide. Metformin is well-tolerated, cheap, and has few side effects.

Key words: Metformin, polycystic ovarian disease.

INTRODUCCIÓN

La metformina originalmente fue introducida en la práctica clínica como un medicamento anti-diabético de uso oral, sin embargo, con el pasar de los años su uso terapéutico se ha extendido en el tratamiento de estados de pre-diabetes, diabetes gestacional (DG) y síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y, más recientemente, estudios experimentales y estudios clínicos observacionales tipo azar sugieren que podría tener un lugar en la prevención y tratamiento de la pre-eclampsia, cirrosis hepática no alcohólica, envejecimiento, cáncer incluyendo los ginecológicos, protección cardiovascular, protección de la función cognoscitiva y envejecimiento (1,2).

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.1.14>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5334-7265>

*Profesor Titular
Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina
Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela
Miembro Correspondiente Nacional No 37 de la Academia
Nacional de Medicina
Miembro Emeritus de la Academia de Medicina del Zulia
E-mail: jtnunezt@gmail.com; jtnunezt@outlook.com

La metformina es un remedio herbal derivado de la *Galega officinalis* (GO) conocida como Galega, Lila Francesa, Ruda de la Cabra, Piel Italiana, Hierba del Profesor (Figura 1). Esta hierba pertenece a la subfamilia Faboideae, es originaria del Medio Oriente pero se encuentra ampliamente en Europa, en Asia Occidental y en el occidente de Pakistán (3). Se encuentra en numerosos remedios herbales entre ella en la *Galena officinalis*.



Figura 1. *Galega Officinalis*.
La *Galega officinalis*, comúnmente conocida como galega, Ruda de la Cabra, Lila Francesa, Piel Italiana o Hierba del Profesor. <http://www.naturalmedicinefacts.info/plant/galega-officinalis.html>.

La metformina o dimetilbiguanida es una biguanida, la cual se encuentra en numerosos remedios herbales, el uso de estos se encuentra descrito o mencionado en Los Papiros Ebers del Antiguo Egipto en la época de los Faraones que datan alrededor de 1.500 a.C. (Figura 2) (2,4,5). Estos papiros tienen 110 páginas que contienen algunas de las 700 fórmulas magistrales y

remedios. Igualmente, estos remedios herbales derivados de la GF se mencionan en las guías de remedios herbales que datan del siglo XVII y describen sus propiedades para tratar síntomas que hoy conocemos como la diabetes y no fue hasta comienzo del siglo XX cuando la guanidina fue identificada como la causante de hipoglicemia producida por los extractos de la GF (2,6,7).



Figura 2. Papiros de Eber.
Este documento de 20 metros de longitud y 30 centímetros de altura que contiene 877 apartados; contiene una colección de textos médicos donde describen numerosas enfermedades en varios campos de la medicina como la oftalmología, la ginecología, la gastroenterología y las correspondientes prescripciones, considerada como el documento más detallado y exhaustivo de la práctica médica egipcia. Este papiro fue encontrado entre las piernas de una momia en la tumba de Assasif, en Luxor, por Edwin Smith en 1862, fue comprado a continuación por el egiptólogo alemán Georg Ebers, al que debe su nombre y su traducción. Se conserva actualmente en la biblioteca de la Universidad de Leipzig. Adaptado de https://es.wikipedia.org/wiki/Papiro_Ebers. Marzo 6, 2020

La guanidina es muy tóxica para el uso clínico, el isoamileno de la guanidina (galegina) fue usado como agente antidiabético los años 20 del siglo XX y en 1921, Emil Werner y James Bell logran desarrollar y purificar la dimetilbiguanida y la fenformina (2,8,9,10,11). El uso clínico de la fenformina fue descartado porque causa acidosis láctica (2) pero la dimetilbiguanidina y otros derivados biguanídicos no presentan este efecto secundario, lo que ha permitido su uso en el tratamiento de la diabetes (2). Cuando se

desarrolla la metilbiguanidina en 1921, se logra determinar que su efecto hipoglicemiante se debe a los extractos de la GO (8,9), sin embargo, su uso fue eclipsado por la producción de las insulinas alrededor de la misma época (7,10-12).

En los años 50 del siglo XX, el científico francés Jean Sterne en el Hospital Laennec en París, publica las propiedades de la metformina y la llama Glucophage que significa “fagocito de la glucosa” (7,13). La metformina tiene a su favor que sus efectos secundarios son leves, es económicamente accesible, es fácil de administrar y tiene efectos positivos en el peso corporal, incluso se han elaborado preparaciones de liberación prolongada que permite el uso de una dosis diaria (7).

La metformina ha sido recomendada como droga de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, siglas en inglés) desde 1995 (14) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD, siglas en inglés) desde el 2009 (15-17). En años recientes, el Comité de Práctica Profesional de la ADA ha recomendado el uso de la metformina en pacientes con pre-diabetes o síndrome de resistencia a la insulina (SRI) y con historia de DG (18- 21). Se estima que las prescripciones de metformina en Estados Unidos de Norteamérica están cerca de 50 millones anuales y se considera como una de las drogas más frecuentemente prescritas en el mundo (22,23).

El objetivo de este estudio consistió en revisar y analizar el uso, acciones y efectos de la metformina en el SOP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Búsqueda y Criterios de Selección

Se realizó la búsqueda en las páginas electrónicas de Pub Med, Google Scholar, Springer, Web of Knowledge, DOAJ y la librería de Cochrane en la literatura de habla inglesa y en Scielo, DOAJ, Lantidex, Imbiomed-L, Redalyc y Google Scholar en la literatura de habla española, Se usaron y buscaron empleando los términos (Mesh): metformina, metformina y síndrome de ovarios poliquísticos, síndrome

ovarios poliquísticos y patogenia, síndrome de ovario poliquísticos y tratamiento. Se incluyeron los artículos publicados en revistas médicas indexadas, así como también, resúmenes de congresos. Fueron excluidos de la revisión: cartas al editor, reportes de casos y estudios sin control. Si una publicación se encontraba con la misma población estudiada, se analizó la publicación más reciente o con mayor número de pacientes estudiados. Se revisaron los artículos publicados desde el año 1970 hasta abril 2020. Se encontraron 250 publicaciones y llenaron los criterios de inclusión 120. La búsqueda electrónica, la escogencia, el evaluo y el análisis de las publicaciones fue realizado por el autor.

Metformina

La metformina como biguanida, baja los niveles de la glucosa plasmática tanto basal como pos-prandial (22,23) y puede ser empleada como monoterapia o en combinación con otros agentes hipoglicemiantes tales como las sulfonilureas, inhibidores de la α -glucosidasa, insulina, tiazolidinedionas, inhibidores de la DDP-4 y agonistas de la GLP-1. La metformina baja los niveles basales y post-prandiales de la glucosa (GPP) suprimiendo la producción excesiva de ella, en otras palabras disminuyendo la gluconeogénesis; otros mecanismo de la metformina incluyen aumenta la captación de la glucosa, incrementa la señalización de la insulina, disminuye la síntesis de los ácidos grasos libres (AGL) y triglicéridos, incrementa la β -oxidación de los AGL, incrementa la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, y posiblemente reduce la absorción intestinal de la glucosa y el apetito por lo tanto la ingestión de comida (22). Pero la metformina no estimula la secreción endógena de la insulina por lo que no causa ni hipoglicemia ni hiperinsulinemia, los cuales, son efectos secundarios de otras drogas hipoglicemiantes (22,24).

Asimismo, como en el uso de la metformina en obstetricia para tratar los trastornos del metabolismo glucídico en el embarazo, la metformina está siendo utilizada en diferentes áreas de la ginecología. Una creciente cantidad de estudios y publicaciones en la literatura médica muestra el potencial que tiene esta droga en múltiples áreas de la medicina incluyendo

pacientes con SOP, infertilidad, cáncer y prevención de su iniciación, incluyendo los cánceres del área ginecológica, cirrosis hepática no alcohólica, envejecimiento, protección cardiovascular y protección de la función cognoscitiva (1,25-28).

Uso Clínico

Síndrome de Ovarios Poliquísticos

El SOP es la alteración ginecológica, endocrina y hormonal más frecuente en la mujer (29); su prevalencia se encuentra entre el 9 al 18 % de las mujeres en edad reproductiva dependiendo de la población y grupo poblacional estudiado (30-33). El SOP se ha definido como un complejo de alteraciones metabólicas, reproductivas y psicológicas (32,33). Actualmente el diagnóstico del SOP se realiza usando los criterios de Rotterdam (34).

La etiología de las irregularidades endocrinas que se presentan en las mujeres con SOP permanecen por ser determinadas, sin embargo, recientes estudios han demostrado que existe una sensibilidad disminuida del pulso de la hormona liberadora de gonadotropinas (siglas en inglés: GnRH), ocasionando una inhibición de la generación de los esteroides sexuales, en especial la progesterona (P) (35). Las mujeres con SOP necesitan niveles más elevados de progesterona (P) para reducir la frecuencia del pulso secretor de la GnRH, lo que ocasiona una disminución en la síntesis y liberación de la hormona folículo estimulante (siglas en inglés: FSH), con la consecuencia de la disminución de los niveles plasmáticos, asimismo, la síntesis y liberación aumentada de la hormona luteinizante (siglas en inglés: LH) (aumento de los pulsos), lo que con lleva a niveles plasmáticos más altos. En las mujeres con SOP hiperandrogénicas, los niveles de hormonas esteroides ováricas elevados no son probablemente suficientes para suprimir los pulsos de la GnRH, con llevando a un aumento de la frecuencia y amplitud del de la LH, reducción de la producción de FSH y, desarrollo de una incapacidad de realizarse el desarrollo folicular (35).

El SOP es una condición clínica con un conjunto heterogéneo de signos y síntomas

que constituyen un espectro que va desde un cuadro clínico leve hasta un cuadro clínico severo con alteraciones metabólicas, endocrinas y reproductivas (34-37). El diagnóstico del SOP es un reto ya que presenta un conjunto de signos y síntomas heterogéneos, dependiendo del grupo poblacional estudiado, el grado de obesidad y el estilo de vida de la mujer con dicha patología (34,35). La Sociedad América de Medicina Reproductiva (siglas en inglés: ASRM) y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (siglas en inglés: ESHRE) decidieron adoptar los criterios diagnósticos establecidos por el Consenso de Rotterdam. Dos de los 3 criterios hacen el diagnóstico de SOP; ellos son:

1. Trastornos ovulatorios: anovulación/oligo-ovulación: la alteración ovulatoria es la manifestación clínica más frecuente del SOP; se presenta entre el 80 % al 95 % de las mujeres con el síndrome. Se habla de oligo-ovulación cuando la mujer presenta de 8 o menos períodos al año y se habla de anovulación cuando la paciente presenta 2 o menos períodos menstruales al año (38-40). La frecuencia de períodos ovulatorios en estas mujeres se han mencionado que se presentan hasta en un 32 % de los ciclos menstruales (41). La LH y la insulina son dos factores importantes en el SOP y en los trastornos ovulatorios, puesto que la RI se presenta entre el 60 % al 80 % de las mujeres con SOP, lo cual contribuye con la hiperinsulinemia (42). En los ovarios, el exceso de insulina aumenta la sensibilidad de la célula de la granulosa a la LH produciendo un aumento en la producción de los andrógenos (43), por lo tanto se produce una maduración temprana del folículo (44).
2. Hiperandrogenismo: A. Clínico: se presenta aproximadamente en el 60 % de las pacientes. Los signos de hiperandrogenismo son: acné, pelo grasoso y/o caída del cabello (alopecia androgénica), hirsutismo (el grado, severidad y extensión del hirsutismo se puede determinar usando la escala de Ferriman-Gallwey: un score igual o superior a 4, dependiendo del grupo étnico), engrosamiento de la voz (42); B. Bioquímico: nivel plasmáticos de andrógenos elevados (45,46): Testosterona: (T) Total y Libre, Índice de Andrógenos Libres (siglas en inglés: FAI), Androstenediona (A), Sulfato

de Dehidroandrostenedione (DHEAS), y niveles bajos de la Globulina Transportadora de Hormonas Esteroides (siglas en inglés: SHBG.)

3. Ovarios poliquístico (OP): se determina con el uso del ultrasonido la presencia en cada ovario de 12 o más folículos entre 2-9 mm de diámetro y/o aumento de volumen del ovario de más de 10 ml; si solo un ovario presenta dichas características es suficiente para realizar el diagnóstico de SOP (34), sin embargo, la presencia aislada de OP no establece el diagnóstico de SOP (36). Se calcula que la presencia de OP en mujeres con SOP es entre 17 % al 33 % (47), igualmente, la ausencia de OP no descarta el diagnóstico de SOP.

Antes de realizar el diagnóstico de SOP se debe descartar otras patologías tales como insuficiencia suprarrenal congénita especialmente la deficiencia de la 21alfa-hidroxilasa, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, tumores productores de andrógenos, síndrome de HAIRAN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), uso de andrógenos exógenos y síndrome metabólico (34,35). El síndrome metabólico se acompaña de obesidad centrípeta, hipertensión arterial (HA), resistencia a la insulina (RI) y dislipidemia. Se necesitan 3 de 5 criterios para realizar el diagnóstico de este síndrome: obesidad abdominal (cintura con más de 88 cm), triglicéridos elevados (Igual o mayor de 150 mg/dL), HDL-Colesterol (<50 mg/dL), HA (a partir de 130/95) y RI (glicemia en ayuna: 110-126 mg/dL o prueba de tolerancia glucosada (PTG) en 2 h: 140-199 mg/dL) (48).

El SOP está asociado a problemas metabólicos, cardiovasculares, neurológicos y psicológicos que afectan la calidad de vida de la pacientes (38):

- Obesidad: se presenta entre un 30 % a un 76 % de pacientes con SOP; el problema de la obesidad es que puede agravar las manifestaciones clínicas del síndrome y las co-morbilidad, así como también alterar la respuesta a los tratamientos (38).
- Síndrome de resistencia a la insulina (SRI): se encuentra entre un 60 % a 80 % de las mujeres con SOP y en el 95 % de mujeres obesas con SOP. El SRI contribuye al hiperandrogenismo, anovulación, aumento del riesgo cardiovascular, síndrome metabólico y aumento de las alteraciones del metabolismo glucídico tales como aumento en la incidencia en la alteración de la prueba de tolerancia glucosada (PTG), DG y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (38,49,50).
- Infertilidad: el 20 % de las mujeres que consultan por infertilidad presenta SOP (38) y es la causa más común de irregulares menstruales y ovulatorias que producen infertilidad. La anovulación representa el 30 % del total de pacientes que consultan por trastornos menstruales, y como se mencionó anteriormente, el 80 % al 95 % de las mujeres con SOP presentan trastornos ovulatorios (38,51).
- Trastornos cardiovasculares: los trastornos metabólicos de esta patología con lleva al aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes con SOP. Diferentes publicaciones mencionan que entre más alto es el riesgo de padecer una ECV más severo es el genotipo del SOP tanto en obesas como en no obesas (52).
- Cáncer: diferentes estudios sugiere que hay una aumento de la incidencia de cáncer de endometrio (CE) y mamas en mujeres con SOP (42,53). El riesgo de desarrollar un adenocarcinoma de endometrio está asociado a obesidad, RI, anovulación, y DM2; estas patologías están asociadas al SOP; el riesgo de padecer un CE es 2 a 3 veces mayor en mujeres con SOP (54).
- Trastornos psicológicos: hay varios estudios (55-57) que muestran una correlación entre el SOP y reducción de la calidad de vida de las mujeres con esta patología. Igualmente, se asocia a una alta prevalencia de ansiedad, depresión y baja estima (55). El fenotipo o manifestaciones del SOP como son obesidad, hirsutismo e infertilidad son causas de estos trastornos psicológicos (38). El SOP es considerado como un patología solo de la mujer pero quizás no sea tan cierto, hay ciertas características del SOP que son encontradas en ambos sexos como son hiperandrogenismo, alteraciones metabólicas y ECV, especialmente en hombres con familiares femeninas con el

SOP (38). Existe reportes donde muestran en hombres con calvicie prematura que tienen familiares femenina con el síndrome (58,59). Dusková y col. (60) reportaron en una población de hombres con calvicie prematura, aproximadamente el 30 % de ellos presentaban alteraciones metabólicas similares a las mujeres con SOP, tales como bajos niveles de SHBG, alteraciones de las gonadotropinas, además de la presencia de RI. Es posible que este 30 % represente el equivalente en mujeres del SOP (38).

La obesidad, una de las características fenotípicas del SOP, recientemente ha sido considerada como un estado de bajo grado de inflamación debido a la excesiva producción de citocinas, adipocinas y otros agentes pro-inflamatorios, tales como factor de crecimiento tumoral- α (siglas en inglés: TNF- α), interleuquina-6 (siglas en inglés: IL-6), IL-1, proteína inducida-10 (siglas en inglés: IP-10), proteína C reactiva (PCR), e IL-18. Ellos actúan como mediadores de la inflamación y mantiene la inflamación en el tejido adiposo (61-64). Se piensa la constante liberación de estas sustancias inician la RI, DM2 y otras complicaciones metabólicas (61). Asimismo, se piensa que esta inflamación en el SOP pudiera ser la causa de los trastornos metabólicos y cardiovasculares (38).

Está claro que el SOP es un estado pro-inflamatorio; datos recientes sugieren que es el estado de bajo grado de inflamación crónico juega un papel fundamental en la patogénesis del SOP y podría ser el precursor del desarrollo de la RI y por lo tanto las consecuencias metabólicas de él (65-68). Hay evidencias suficientes que indican que la RI juega un papel importante del SOP (69-70). La inflamación de bajo grado crónica (IBGC) induce RI tanto directa como indirectamente, vía activación de la serina kinasa y movilización de los AGL (71,72).

La PCR es producido por el tejido adiposo en respuesta a las citocinas pro-inflamatorias (73) y nivel alto de ella se relacionan con el riesgo de complicaciones cardiovasculares (74). Esta bien establecido que las mujeres con SOP presentan niveles más elevados que las mujeres sanas (75,76). Elevaciones significativas de niveles de factores pro-inflamatorios como la PCR y la IL-6 se han encontrado significativamente más

elevado en mujeres con SOP que en las mujeres del grupo control (77-79). También, existe una correlación entre el SOP y el IL-18, el cual está asociada con RI y complicaciones metabólicas, asimismo, se encontrado una relación con los niveles de T en mujeres con SOP (80).

Se han encontrado niveles elevados en mujeres con SOP de proteína quimiotáctica de los monocitos-1 (siglas en inglés: MCP-1), proteína inflamatoria de los macrófagos-1 α (siglas en inglés: MIP-1 α), cuenta blanca (CB), IL-6, TNF- α , y stress oxidativo (SO) son marcadores adicionales de inflamación encontrados elevados en mujeres con SOP (76,81-84), sin embargo, Samy y col. (85) piensan que el aumento de la PCR, la IL-6 y el TNF- α es más atribuido a la obesidad que al SOP. El estado de inflamación (marcadores) se encuentra en mujeres con SOP tanto en obesas como no obesas. Las mujeres con SOP no obesas tienen más grasas en el área visceral que otras partes del cuerpo (86). Sathyapalan y col. (87) mencionan que la distribución de la grasa visceral en mujeres no obesas se correlaciona con el aumento de la RI y probablemente es un factor causante del bajo grado de inflamación en estas pacientes, por lo que estos datos sugieren que la obesidad no necesariamente debe estar presente en el SOP para ser considerado como un estado de IBGC (38).

Como se mencionó anteriormente, la IL-6 se encuentra elevada en pacientes con SOP en comparación con mujeres controles (77-79); existen evidencias que puede ser usado como un marcador temprano de la inflamación crónica y que sería un mediador importante en la IBGC del SOP (88,89).

Uso terapéutico

La metformina ha sido usada por décadas con el objetivo de reducir las manifestaciones metabólicas de patologías tales como la RI y DM2, asimismo, el medicamento reduce los niveles de andrógenos y mejora el control del ciclo menstrual (38,90). La metformina no solo mejora la IGBC a través del mejoramiento de parámetros como la hiperinsulinemia y la RI, sino también por un efecto anti-inflamatorio directo. Estudios recientes sugieren que la metformina tiene el efecto anti-inflamatorio directo inhibiendo el

factor nuclear kB por las vías dependiente e independiente de la AMPK (91,92).

La metformina no solo tiene efectos sobre los parámetros metabólicos, endocrinos, fertilidad, y cardiovascular, sino también en parámetros antropométricos en las pacientes con SOP (93). Velija-Ašimi (93) administró metformina entre 6 a 12 meses a 100 mujeres con SOP entre los 20 a 40 años de edad, encontrando una reducción significativa del peso, índice masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura (sugiere grasa visceral) en estas pacientes. Igualmente, en este estudio se encontró una reducción significativa de la glucosa en ayunas (GA) y del índice de la evaluación modelo homeostático del RI (siglas en inglés: HOMA-IR). Asimismo, Velija-Ašimi (93) halló una reducción significativa de la insulina y la RI; la disminución de la insulina se correlacionó con la disminución del IMC, los niveles de P, los niveles del colesterol y la severidad del hirsutismo. Salpenter y col. (94) en un meta-análisis, encontraron en pacientes con SOP a quienes se les administró metformina, una disminución del 5,3 % en el IMC, un 4,5 % en los niveles de GA, un 14,4 % en los niveles de la insulina en ayunas, un 22,6 % de la RI al compararlas con el grupo placebo o no recibió tratamiento, asimismo, disminuyó los niveles de colesterol y triglicéridos en forma significativa. Salpenter y col. (94) reportaron una disminución de los triglicéridos en un 5,3 % y de la lipoproteína de baja densidad (LDL) en 5,6 % y un aumento de lipoproteína de alta densidad (HDL) en un 5 % en mujeres con SOP que tomaron metformina al compararlas con el grupo placebo y el grupo sin tratamiento. Velija-Ašimi (93) concluye que el riesgo de enfermedad cardiovascular es disminuida con el uso de la metformina, al mejorar y disminuir los niveles de los marcadores la IBGC y de la dislipidemia. Igualmente, Salpenter y col. (94) encontraron que la incidencia de nuevos pacientes con DM se redujo en un 40 %, con una reducción del riesgo absoluto dentro de un período de 1,8 años en la paciente que tomaban metformina.

Velija-Ašimi (93) encontró que la metformina re-estableció la ciclicidad menstrual, siendo significativa la diferencia. Al comienzo del estudio, el 69 % presentaban amenorrea/oligo-amenorrea/polimenorrea, a los 6 meses de tratamiento se redujo a un 45 % y a los 12

meses solo el 26 % presentaban irregularidades menstruales. Ochenta y seis por ciento de las pacientes presentaban anovulación al comienzo del estudio, a los 6 meses, 40 % se mantenían anovulatorias y, a los 12 meses, el 31 % permanecían anovulatorias. Balen y col. (95) refieren que la metformina tiene un valor limitado en el manejo de la infertilidad en pacientes anovulatorias por SOP pero sugieren que puede ser usado junto con otras drogas inductoras de la ovulación con el objeto de mejorar la tasa de ovulación y la tasa de embarazos. El hirsutismo también se redujo en forma significativa. Al comienzo del estudio, el 52 % de las pacientes presentaban una morfología y volumen de OP en ambos ovarios; la morfología y volumen de los ovarios a los 6 meses del tratamiento cambiaron en el 12 % de las pacientes y a los 12 meses, 19 % de ellas le había mejorado (93). Esta investigación también reporta una disminución significativa de los niveles de la T total, del DHEAS, de la A y la prolactina (PRL), estradiol (E2), LH, relación LH/FSH, y P pero no modificó la TSH y FSH. Velija-Ašimi (93) menciona que la metformina modula el eje reproductivo, mejorando la liberación de la GnRH y LH. Billa y col. (96) encontraron que la administración de la metformina baja la actividad de la LH en todas las mujeres con SOP y disminuye la secreción de la PRL, sugiriendo que la metformina tiene algún efecto sobre la actividad de la glándula pituitaria. En conclusión, el estudio de Velija-Ašimi (93) demostró una mejoría significativa de los ciclos anovulatorios, las irregularidades menstruales, el hirsutismo y la morfología de los OP en las pacientes que fueron tratadas con metformina. Asimismo, Han y col. (97) demostraron que la metformina mejora las irregularidades menstruales y disminuye los niveles de T total y el índice de testosterona libre

El impacto de la metformina en los marcadores séricos de la IBGC tales como la PCR e IL-6 sigue siendo controversial. Wang y col. (65) reportaron que hay una disminución significativa de la PCR, especialmente en pacientes con SOP obesas, pero no así del IL-6. Luque y col. (98) reportaron una disminución del IL-6, la cual se asoció con la mejora de la RI en las pacientes tratadas con metformina. Lin y col. (57) sugieren que la respuesta de los marcadores inflamatorios a la acción de la metformina en

las pacientes que usan el medicamento, está relacionada con un polimorfismo del receptor substrato de la insulina-2 (siglas en inglés: IRS-2). Basado en lo mencionado por estos autores (65), sugieren que sus resultados pudieran deberse a diferencias raciales y la severidad de la RI. Otros autores (57,99-104) ha reportado resultados positivos de estos marcadores, sin embargo, otros estudios (105-108) no han encontrado ningún cambio significativo en estos marcadores. Chang y col. (109) reportaron que la respuesta a la metformina es diferente entre las pacientes con SOP. El transportador catiónico orgánico siglas en inglés: OCT1 y 2 median el transporte de la metformina en las células del hígado y del riñón, respectivamente (24,109). Chang y col. (109) investigaron la asociación de los polimorfismos (siglas en inglés: SNP) del OCT 1 y 2 y la efectividad de la metformina en pacientes con SOP; ellos (109) concluyen que el polimorfismo genético del OCT1 pudieran contribuir a la diferencia en la efectividad de la respuesta terapéutica en las pacientes con SOP.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la metformina es un medicamento que puede ser usado como tratamiento tanto como monoterapia como asociado con otras terapias en las mujeres con SOP ya que se sabe que el medicamento mejora la RI, el balance hormonal, el hirsutismo, la ciclicidad menstrual, así como también, la tasa de embarazo y pérdidas tempranas del embarazo. Se requiere más estudios prospectivos de largo plazo para explorar y conocer mejor los efectos de la metformina en el SOP.

Agradecimientos

Agradezco la elaboración y adaptación de los gráficos presentados en la presente revisión por parte de la Diseñadora Gráfica Melissa Núñez de Ramírez.

Declaración de conflictos de interés

El autor declara que no existen conflictos de interés en la elaboración de esta revisión.

REFERENCIAS

1. Wang YW, He SJ, Feng X, Cheng J, Luo YT, Tian L, et al. Metformin: A review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther.* 2017;22(11):2421-2429.
2. Romero R, Erez O, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):282-302.
3. Galega officinalis Health effects and herbal facts. Consultado en Marzo 6, 2020. Disponible en: <http://www.naturalmedicinesfacts.info/plant/galega-officinalis.html>, 2020.
4. Papiros Ebers. Wikipedia. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Papiro_Ebers.
5. Witters LA. The blooming of the French lilac. *J Clin Invest.* 2001;108(8):1105-1107.
6. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care.* 1989;12(8):553-564.
7. Thomas I, Gregg B. Metformin; a review of its history and future: From lilac to longevity. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(1):10-16.
8. Watanabe C. Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. *J Biol Chem.* 1918;33:253-265.
9. Sterne J. Pharmacology and mode of action of the hypoglycaemic guanidine derivatives. In: Campbell GD, editor. *Oral hypoglycaemic agents: Pharmacology and therapeutics.* Academic Press. 1969;(9):193-245.
10. Muller H, Rheinwein H. Pharmacology of galegine. *Arch Expl Path Pharm.* 1927;125:212-228.
11. Simonnet H, Tanret G. Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galegine. *Bull Soc Chim Biol Paris.* 1927;8.
12. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: An old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J.* 2015;471(3):307-322.
13. Sterne J. Treatment of diabetes mellitus with N,N-dimethylguanylguanidine (LA. 6023, glucophage). *Therapie.* 1959;14:625-630.
14. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA.* 2002;16;287(3):360-372.
15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrnini E, Holman RR, Sherwin, et al. American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European

- Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.
16. IMS Institute for Healthcare Informatics. The Use of Medicines in the United States: Review of 2010. IMS Health.com. Disponible en: [https://www.scirp.org/\(S\(czeh2tfqyw2orz553k1w0r45\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=219695](https://www.scirp.org/(S(czeh2tfqyw2orz553k1w0r45))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=219695).
 17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149.
 18. American Diabetes Association. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S51-S54.
 19. Diabetes Prevention Program Research G. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diab Endocrinol*. 2015;3(11):866-885.
 20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
 21. Pugeat M, Ducluzeau PH. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. *Drugs*. 1999;58(Suppl 1):41-82.
 22. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RM, Kleina TE. Metformin pathways: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(11):820-827.
 23. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(3):157-167.
 24. Núñez-Troconis J. Uso de la metformina en obstetricia. *Gac Méd Caracas*. 2020;128(2):138-159.
 25. Cazzaniga M, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, Decensing. Is it time to test metformin in breast cancer clinical trials? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):701-705.
 26. Gou S, Cui P, Li X, Shi P, Liu T, Wang C. Low concentrations of metformin selectively inhibit CD133⁺ cell proliferation in pancreatic cancer and have anticancer action. *PLoS One*. 2013;8(5):e63969.
 27. Sheri A, Martin LA, Johnston S. Targeting endocrine resistance: Is there a role for mtor inhibition? *Clin Breast Cancer*. 2010;10(Suppl 3):S79-S85.
 28. Podhorecka M, Ibanez B, Dmoszyńska A. Metformin—its potential anti-cancer and anti-aging effects. *Postepy Hig Med Dosw*. 2017;71:170-175.
 29. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89(3):505-522.
 30. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010;25(2):544-551.
 31. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3067-3073.
 32. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: A complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010;30;8:41.
 33. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057.
 34. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
 35. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Chronic anovulation and the polycystic ovary syndrome. Chapter 11. In: Taylor HS, Pal L, Seli E, editors. Editorial Wolters Kluwer. 9th edition. 2020.p.940-1049.
 36. Wang R, Mol BW. The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: Evidence-based criteria? *Hum Reprod*. 2017;32(2):261-264.
 37. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):687-708.
 38. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: Current status and future perspective. *Front Biosci*. 2014;1(6):104-119.
 40. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2012;27(1):14-24.
 41. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57(11):755-767.
 42. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: The spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum*

- Reprod. 1995;10:2107-2111.
43. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3788-3790.
 44. Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: Relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3984-3991.
 45. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1345-1350.
 46. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3666-3672.
 47. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudeilli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5957-5962.
 48. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(3):189-230.
 49. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril.* 1983;40(2):237-241.
 50. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):347-363.
 51. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update.* 2001;7:522-525.
 52. Zhao X, Zhong J, Mo Y, Chen X, Chen Y, Yang D. Association of biochemical hyperandrogenism with type 2 diabetes and obesity in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;108:148-151.
 53. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1810-2. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13409-5. Erratum in: *Lancet.* 2003;362(9389):1082.
 54. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: A systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2009;19:398-405.
 55. Coffey S, Bano G, Mason HD. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: A comparison with the general population using the Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire (PCOSQ) and the Short Form-36 (SF-36). *Gynecol Endocrinol.* 2006;22:80-86.
 56. Barnard L, Ferriday D, Guenther N, Strauss B, Balen AH, Dye L. Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007;22(8):2279-2286.
 57. Li Y, Yu Ng EH, Stener-Victorin E, Hou L, Wu T, Han F, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with negatively variable impacts on domains of health-related quality of life: Evidence from a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;96:452-458.
 58. Ferriman D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol.* 1979;11(3):291-300.
 59. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:38-43.
 60. Dusková M, Cermáková I, Hill M, Vanková M, Sámáliková P, Stárka L. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Physiol Res.* 2004;53(3):287-294.
 61. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanová L, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):2-5.
 62. Alexander RW. Inflammation and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1994;331:468-469.
 63. Amato G, Conte M, Mazziotti G, Lalli E, Vitolo G, Tucker AT, et al. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1177-1182.
 64. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:23-35.
 65. Wang J, Zhu L, Hu K, Tang Y, Zeng X, Liu J, et al. Effects of metformin treatment on serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine.* 2017;96(39):e8183.
 66. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;15:335(1):30-41.
 67. Shorakae S, Teede H, de Courten B, Lambert G, Boyle J, Moran LJ. The Emerging Role of Chronic Low-Grade Inflammation in the Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Sem Reprod Med.*

- 2015;33(4):257-269.
67. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction*. 2015;149(5):R219-227.
 68. Csenteri OK, Sándor J, Kalina E, Bhattoa HP, Gódey S. The role of hyperinsulinemia as a cardiometabolic risk factor independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(1):34-38.
 69. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(1):1-8.
 70. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med*. 2015;15(Suppl 6):S72-S76.
 71. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;14;444(7121):860-867.
 72. Carmina E. Obesity, adipokines and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Front Horm Res*. 2013;40:40-50.
 73. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett*. 1989;2;242(2):237-239.
 74. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;28:107(3):391-397.
 75. Xiong YL, Liang XY, Yang X, Li Y, Wei LN. Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):148-150.
 76. Jatzko B, Ott J. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;96(4):e158.
 77. El-Mesallamy HO, Abd El-Razek RS, El-Refai TA. Circulating high-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand are inter-related in a cohort of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;168:178-182.
 78. Nehir Aytan A, Bastu E, Demiral I, Bulut H, Dogan M, Buyru F. Relationship between hyperandrogenism, obesity, inflammation and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(9):709-713.
 79. Peng Z, Sun Y, Lu X, Zhang H, Liu C, Dai S. Interleukin-6 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148531.
 80. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Villuendas G, Sancho J, San Millán JL. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: Relationship to insulin resistance and to obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):806-811.
 81. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Evidence of proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2009;58(7):954-962.
 82. Glinborg D, Andersen M, Richelsen B, Bruun JM. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein-1alpha are increased in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated with adiposity, but unaffected by pioglitazone treatment. *Clin Endocrinol*. 2009;71:652-658.
 83. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem*. 2001;34(5):407-413.
 84. Ebejer K, Calleja-Agius J. The role of cytokines in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:536-540.
 85. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: Their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers*. 2009;26(4):163-170.
 86. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16(6):1255-1260.
 87. Sathyapalan T, Atkin SL. Mediators of inflammation in polycystic ovary syndrome in relation to adiposity. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:758656.
 88. Lin YS, Tsai SJ, Lin MW, Yang CT, Huang MF, Wu MH. Interleukin-6 as an early chronic inflammatory marker in polycystic ovary syndrome with insulin receptor substrate-2 polymorphism. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(6):527-533.
 89. Tumu VR, Govatati S, Guruvaiah P, Deenadayal M, Shivaji S, Bhanoori M. An interleukin-6 gene promoter polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome in South Indian women. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(12):1541-1546.
 90. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*. 1994;43(5):647-654.
 91. Saisho Y. Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(3):196-205.
 92. An H, He L. Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. *J*

- Endocrinol. 2016;228(3):R97-R106.
93. Velija-Ašimi Z. Evaluation of endocrine changes in women with the polycystic ovary syndrome during metformin treatment. *Bosn J Basic Med Sci.* 2013;13(3):180-185.
 94. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med.* 2008;121(2):149-157.e2.
 95. Balen AH, Rutherford AJ. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. *BMJ.* 2007;29;335(7621):663-666.
 96. Billa E, Kapolla N, Nicopoulou SC, et al. Metformin administration was associated with a modification of LH, prolactin and insulin secretion dynamics in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(7):427-434.
 97. Han Y, Li Y, He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(2):332-342.
 98. Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) with metformin ameliorates insulin resistance in parallel with the decrease of serum interleukin-6 concentrations. *Horm Metab Res.* 2010;42(11):815-820.
 99. Chen Y, Li M, Deng H, Wang S, Chen L, Li N, et al. Impact of metformin on C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(21):35425-35434.
 100. Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, Piperi A, Aessopos A, Katsikis I, et al. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Hum Reprod.* 2006;21:1426-1431.
 101. Celik O, Acbay O. Effects of metformin plus rosuvastatin on hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome patients with hyperlipidemia and impaired glucose tolerance. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;39:806-813.
 102. Mohiyiddeen L, Watson AJ, Apostolopoulos NV, Berry R, Alexandraki KI, Jude EB. Effects of low-dose metformin and rosiglitazone on biochemical, clinical, metabolic and biophysical outcomes in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol.* 2013;33(2):165-170.
 103. Fruzzetti F, Ghiadoni L, Viridis A, De Negri F, Perini D, Bucci F, et al. Adolescents with Classical Polycystic Ovary Syndrome Have Alterations in the Surrogate Markers of Cardiovascular Disease but Not in the Endothelial Function. The Possible Benefits of Metformin. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(5):489-495.
 104. Masaeli A, Nayeri H, Mirzaee M. Effect of Metformin Treatment on Insulin Resistance Markers, and Circulating Irisin in Women with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Horm Metab Res.* 2019;51(9):575-579.
 105. Elkind-Hirsch K, Marrioneaux O, Bhushan M, Vernor D, Bhushan R. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2670-2678.
 106. Heutling D, Schulz H, Nickel I, Kleinstein J, Kaltwasser P, Wesrphal S, et al. Asymmetrical dimethyl-arginine, inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:82-90.
 107. Jakubowska J, Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A, Szymczak J, Bednarek-Tupikowska G, Demissie M. Plasma cytokines in obese women with polycystic ovary syndrome, before and after metformin treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(7):378-384.
 108. Jensterle M, Sebestjen M, Janez A, Prezelij J, Kocjan T, Keber I, et al. Improvement of endothelial function with metformin and rosiglitazone treatment in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:399-406.
 109. Chang HH, Hsueh YS, Cheng YW, Ou HT, Wu MH. Association between Polymorphisms of OCT1 and Metabolic Response to Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1720.