

Rola metforminy w porównaniu z innymi lekami w terapii zespołu policystycznych jajników

The role of metformin compared to other drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome

Małgorzata Bekier, Danuta Szkutnik-Fiedler

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Metformina jest doustnym lekiem przeciwhiperglykemicznym, stosowanym jako lek pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2. Wykazano, iż insulinooporność i hiperinsulinemia mają prawdopodobnie kluczowe znaczenie w patogenezie zespołu policystycznych jajników (PCOS, ang. *polycystic ovary syndrome*), a hiperandrogenizm, przewlekły brak owulacji i bezpłodność są częstymi objawami klinicznymi w PCOS. Uważa się, iż metformina może odgrywać korzystną rolę w terapii PCOS, z uwagi na fakt, iż hamuje wątrobową produkcję glukozy, zwiększa wychwyt glukozy przez mięśnie i co niezwykle ważne poprawia wrażliwość na insulinę i wykazuje korzystny wpływ na kontrolę masy ciała. W wielu przypadkach metformina wspomaga również czynność jajników i powrót do normalnej owulacji. W publikacji omówiono aktualną farmakoterapię PCOS oraz porównano stosowanie metforminy w PCOS z innymi opcjami terapeutycznymi. (*Farm Współ 2021; 14: 24-30*) doi: 10.53139/FW.20211403

Słowa kluczowe: metformina, zespół policystycznych jajników, ciąża, cukrzyca

Abstract

Metformin is an oral antihyperglycemic used as a first-line therapy for type 2 diabetes. It has been shown that insulin resistance and hyperinsulinemia are probably central to the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS), while hyperandrogenism, chronic anovulation, and infertility are common clinical abnormalities in PCOS. Metformin is considered to play a beneficial role in PCOS therapy due to the fact that it inhibits hepatic glucose production, increases muscle glucose uptake, and, most importantly, improves insulin sensitivity and has a beneficial effect on weight control. In many cases, metformin also supports ovarian function and a return to normal ovulation. The publication discusses the current pharmacotherapy of PCOS and compares the use of metformin in PCOS with other therapeutic options. (*Farm Współ 2021; 14: 24-30*) doi: 10.53139/FW.20211403

Keywords: metformin, polycystic ovary syndrome, pregnancy, diabetes

Wstęp

Zespół policystycznych jajników (PCOS, ang. *polycystic ovary syndrome*) jest częstym zaburzeniem endokrynologicznym u kobiet w wieku rozrodczym. Szacuje się, że dotyczy on 8-13% z nich [1]. PCOS rozpoznawany jest na podstawie wystąpienia minimum dwóch kryteriów Rotterdamskich, które obejmują:

- oligoowulację lub brak owulacji,
- kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizmu,
- obraz wielotorbielowatych jajników w badaniu USG.

Objawy PCOS mogą obejmować zaburzenia miesiączkowania, hirsutyzm, łojotokowe zmiany skórne, nadmiernie przetłuszczające się włosy, łysienie, czy trądzik [2].

U wielu kobiet pojawiają się problemy z płodnością, insulinooporność, otyłość i cukrzyca typu 2 [3]. Zaleceniami w związku z leczeniem objawów PCOS jest modyfikacja stylu życia oraz farmakoterapia, która może obejmować stosowanie leków z różnych grup terapeutycznych, jak m.in. metforminy, doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, leków przeciwtrądzikowych, czy działającego moczopędnie spironolaktonu [3].

Metformina w leczeniu PCOS

Zainteresowanie metforminą w PCOS miało swój początek w roku 1994, kiedy ogłoszono wstępne wyniki badania, w którym wykazano, iż metformina powodowała wzrost występowania ciąży u kobiet z PCOS [4]. W związku z tym od lat metformina ma swoje miejsce w leczeniu PCOS i zmniejszaniu insulinooporności, która bardzo często współwystępuje z PCOS [5].

Metformina w tym czasie została najlepiej przebadanym lekiem przeciwhiperlikemicznym. Ponadto preparaty metforminy ze wskazaniem stosowania ich w terapii PCOS znajdują się obecnie na liście leków refundowanych w Polsce [6].

Metformina może indukować aktywność kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK), prowadząc do poprawy wrażliwości wątroby na insulinę. Metformina ma również bezpośredni wpływ na steroidogenezę jajnikową. Steroidogeneza jajnikowa, prowadząca do hiperandrogenemii polega na nadmiernej produkcji androgenów w komórkach warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzyka [7].

Działanie metforminy w PCOS skupia się na jej właściwościach dotyczących uwrażliwiania tkanek na insulinę i jej bezpośredni wpływ na produkcję androgenów. Metformina może wzmacniać ekspresję mRNA GLUT4 (transportera glukozy typu 4) w tkance tłuszczowej pacjentek z PCOS [8,9].

Metformina w zależności od dawki hamuje stymulowaną przez insulinę i gonadotropinę produkcję progesteronu i estradiolu w komórkach warstwy ziarnistej [10].

Tiwari i wsp. [7] przeprowadzili randomizowane badanie kliniczne, w którym wzięło udział 66 kobiet z PCOS, podzielonych na dwie grupy. Terapia PCOS u wszystkich pacjentek obejmowała stały harmonogram ćwiczeń oraz podawane doustnie *placebo* w grupie pierwszej lub doustny preparat metforminy w grupie drugiej. Zastosowanie metforminy przyniosło dodatkowe korzyści w zakresie regulacji cyklu miesięczkowego, hirsutyizmu, spadku masy ciała, obwodu talii w stosunku do bioder, spadku stężenia testosteronu w surowicy i poprawy wyniku doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) [7].

W 2019 roku na łamach *The Lancet* opublikowano wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania klinicznego, w którym stosowano metforminę u kobiet ciężarnych z PCOS (od 6. do 12. tygodnia ciąży, n=487) [11]. W pierwszym tygodniu badania kobiety, przyjmowały doustnie metforminę (lub *placebo*)

w dawce 500 mg dwa razy na dobę, następnie od 2. tygodnia, aż do terminu porodu metformina lub *placebo* były podawane w dawce 1000 mg dwa razy na dobę. Wyniki badania sugerują, że metformina może zmniejszyć liczbę późnych poronień i przedwczesnych porodów u kobiet w ciąży z PCOS. Wykazano również, iż metformina nie miała wpływu na rozwój lub pogorszenie cukrzycy ciążowej. Jednak, jak sugerują autorzy, potencjalne korzyści wynikające ze stosowania metforminy w czasie ciąży powinny być zrównoważone niedawnymi odkryciami nadwagi u dzieci w wieku 4 lat, narażonych na działanie metforminy w łonie matki [12].

Metformina a czynność śródbłonka

Heidari i wsp. [13] przeprowadzili randomizowane badanie kontrolne, w którym badano wpływ metforminy na funkcję śródbłonka naczyniowego u kobiet z PCOS.

Analizując wyniki badania wysnuto wnioski, że metformina poprawia funkcję śródbłonka u kobiet z PCOS, a pomiar czynności śródbłonka może być pomocnym parametrem w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie metforminą w PCOS.

Bezpieczeństwo stosowania metforminy w okresie ciąży i wpływ na potomstwo

Doi i wsp. [14] przeprowadzili metaanalizę randomizowanych badań klinicznych w celu oceny skuteczności stosowania metforminy u kobiet ciężarnych z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia cukrzycy ciążowej. Autorzy publikacji sugerują, że stosowanie metforminy jako profilaktyki wystąpienia cukrzycy ciążowej w grupie ryzyka nie powinno być zalecane.

Uważa się, że stosowanie metforminy może pomóc w poprawie i wyrównaniu stanu metabolicznego pacjentek ciężarnych, a nawet pojawiały się przypuszczenia, że pozwala uniknąć konsekwencji insulinooporności na rozwój płodowy i pourodzeniowy potomstwa [15]. Jednak Jorquera i wsp. [15] podkreślają, że jest również wiele doniesień dotyczących negatywnego wpływu stosowania metforminy w trakcie ciąży na rozwój, a zwłaszcza wzrost masy ciała u potomstwa [16,17].

Podsumowując, stosowanie metforminy w ciąży od wielu lat budzi kontrowersje, w szczególności w zakresie bezpieczeństwa kontynuacji terapii lekowej. Dostępne dane naukowe wskazują zarówno korzyści, jak i możliwe działania niepożądane, związane z lekiem u potomstwa pacjentów leczonych metforminą [14-18].

Metformina w PCOS, a inne leki

Ze względu na to, że nawet do 40% pacjentek z PCOS ma stan przedcukrzycowy wiele badań dotyczy skuteczności stosowania w PCOS innych leków przeciwcukrzycowych [19].

W 2015 roku opublikowano wyniki kontrolowanego, randomizowanego badania klinicznego, w którym porównywano skuteczność leczenia objawów PCOS metforminą i doustną terapią hormonalną [20]. Wyniki badania sugerują, że terapia hormonalna i terapia metforminą mają porównywalną skuteczność terapeutyczną w zakresie regulowania cyklu menstruacyjnego i hirsutyzmu. Stosowanie metforminy w badanej grupie wiązało się ze znaczną utratą masy ciała i poprawą objawów zespołu metabolicznego.

Według Xing i wsp. [21] w przypadku kobiet z nadwagą i PCOS, metformina zarówno w połączeniu z agonistami receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), jak i w połączeniu z lekami z grupy tiazolidynodionów (TZD) wydaje się bardziej skuteczna w poprawie hiperandrogenemii niż w monoterapii. Metformina w połączeniu z TZD może być szczególnie korzystna w przyspieszeniu powrotu cyklu menstruacyjnego. Natomiast w połączeniu z agonistami receptora GLP-1 może poprawiać stężenie glukozy na czczo w porównaniu z samymi agonistami receptora GLP-1. Metformina osiąga także lepsze efekty od TZD w redukcji BMI [21].

Tao i wsp. [19] przeprowadzili randomizowane badanie kliniczne, w którym porównali skuteczność eksenatydu, metforminy i ich kombinacji w zakresie remisji stanu przedcukrzycowego u pacjentek z PCOS. Wyniki badania wskazują, że większą skuteczność wykazuje zastosowanie eksenatydu lub jego połączenia z metforminą, w porównaniu do monoterapii metforminą. U pacjentek z PCOS zaobserwowano poprawę poposiłkowego wydzielania insuliny.

Rozyglitazon a metformina

W innym badaniu, Ganie i wsp. [22] porównali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy lub spironolaktonu w połączeniu z rozyglitazonem u kobiet z PCOS. W tym prospektywnym, nierandomizowanym badaniu podzielono pacjentki na trzy grupy na podstawie przyjmowanych leków: rozyglitazon (R), rozyglitazon ze spironolaktonem (R + S) i rozyglitazon z metforminą (R + M). Parametry kliniczne, biochemiczne, hormonalne oraz wrażliwości na insulinę oceniano na początku badania i po sześciu miesiącach

obserwacji. Po 6. miesiącach nastąpił znaczny wzrost liczby cykli miesięczkowych w ciągu roku oraz uległ poprawie wynik Ferrimana Gallweya (FG, skala stosowana do oceny owłosienia) we wszystkich trzech grupach pacjentek. Poziom insuliny w osoczu (0 i 2 h), wskaźnik insulinooporności HOMA-IR i całkowite stężenie testosteronu w surowicy zmniejszyły się po sześciu miesiącach we wszystkich trzech grupach. Porównując wszystkie grupy pacjentek, wykazano wyższą skuteczność w poprawie hiperandrogenizmu w grupie R + S, podczas gdy w grupie R + M uzyskano największą skuteczność w zmniejszaniu masy ciała i obniżeniu poziomu insuliny w osoczu w porównaniu z grupami R i R + S ($p < 0,05$). Jednocześnie, autorzy sugerują potrzebę przeprowadzenia kolejnych badań randomizowanych z dłuższym okresem obserwacji [22]. Jednak preparaty zawierające rozyglitazon w 2010 roku zostały wycofane z obrotu na terenie Polski i w całej Unii Europejskiej ze względu na zwiększone ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego [23].

PCOS a insulinooporność

Ponieważ mechanizm insulinooporności pełni istotną rolę w patogenezie PCOS, metformina może odgrywać znaczącą rolę w jego leczeniu. PCOS, poza najbardziej dotkliwymi dla pacjentek w wieku rozrodczym trudnościami z zajściem w ciążę, do niepłodności włącznie, niesie z sobą wiele poważnych konsekwencji wynikających z insulinooporności. Wykazano, że u pacjentek z PCOS dochodzi do zaburzeń przekątnictwa wewnątrzkomórkowego po połączeniu się insuliny z receptorem [24,25]. Velazquez i wsp. [25] wykazali korzystny wpływ tego leku w regulowaniu cyklu miesięcznego u kobiet, w zmniejszeniu poziomu androgenów we krwi, a także w zmniejszeniu masy ciała. Przeprowadzone badania pacjentek z PCOS, które przeszły terapię metforminą wykazały, że u 46% kobiet wystąpiła owulacja, w porównaniu do 24% kobiet, które otrzymywały *placebo* [26].

Pani i wsp. [27] omówili w swojej publikacji związek między hiperandrogenizmem, a insulinoopornością. Z jednej strony androgeny mogą odgrywać bezpośrednią rolę w hamowaniu wątrobowego i obwodowego działania insuliny poprzez zmniejszenie ilości i wydajności transportera glukozy typu 4 (GLUT4). Co więcej, androgeny w połączeniu z podwyższonym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych (często występującym u kobiet z PCOS) zmniejszają wydzielanie

insuliny w wątrobie i wychwyt glukozy w mięśniach szkieletowych, a to przyczynia się do rozwoju insulinooporności i hiperinsulinemii.

Niestety insulina napędza dodatkowo cały mechanizm, ponieważ jest hormonem stymulującym jajnikową produkcję androgenów, wzmacnia aktywność enzymów steroidogennych (CYP17 α). Ponadto, na poziomie przysadki insulina stymuluje wydzielanie hormonu luteinizującego (LH), który w połączeniu z samą insuliną działa synergistycznie na komórki osłonki, zwiększając biosyntezę androgenów [24-26].

Hiperandrogenizm w PCOS

Jak już wspomniano, PCOS to złożona i heterogenna choroba endokrynologiczna charakteryzująca się klinicznym lub laboratoryjnym hiperandrogenizmem, brakiem owulacji i zaburzeniami metabolicznymi, w tym insulinoopornością, nadwagą lub otyłością, cukrzycą typu 2, dyslipidemią i zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia [10,28].

Znaczącym objawem klinicznym PCOS jest hiperandrogenizm. Nadmiar androgenów znacząco wpływa na czynność komórek warstwy ziarnistej i rozwój pęcherzyków poprzez złożone mechanizmy, które prowadzą do otyłości i insulinooporności. Większość pacjentów z PCOS z hiperandrogenizmem ma defekty wydzielania steroidów, które skutkują nieprawidłową folikulogenezą i nieudaną selekcją dominujących pęcherzyków. Hiperandrogenizm wywołuje otyłość, łysienie trądzikowe i androgenowe. Objawy te mogą powodować duży stres psychiczny u kobiet [10].

Warto zauważyć, że PCOS jest niejednorodny, a hiperandrogenizm nie jest jedynym czynnikiem chorobotwórczym. Otyłość i insulinooporność nasilają objawy hiperandrogenizmu, tworząc błędne koło, które sprzyja rozwojowi PCOS [10].

Metformina, otyłość i PCOS

Jensterle i wsp. [29] ocenili długoterminowy wpływ stosowania metforminy u 159. pacjentek z nadwagą i otyłością oraz współistniejącym PCOS, które nie miały rozpoznanych zaburzeń związanych z gospodarką węglowodanową. Pacjentki stosowały 1000 mg metforminy 2 razy dziennie. Po roku stosowania metforminy masa ciała 104. pacjentek zmniejszyła się i pozostawała stabilna przez kolejne 3 lata. Obniżyły się również stężenia testosteronu i androsteronu [29].

Wu i wsp. [30] twierdzą, że leczenie metforminą należy rozważyć w przypadku kobiet z PCOS podda-

wanych zapłodnieniu *in vitro*. Stosowanie metforminy może być bardziej zalecane dla kobiet z BMI powyżej 26. W innym badaniu wykazano np. dobrą odpowiedź na terapię metforminą u pacjentek z BMI >25 z insulinoopornością i PCOS [31].

Według przeglądu badań dotyczących leczenia PCOS u kobiet z nadwagą [32] u pacjentek stosujące metforminę obserwowano poprawę takich parametrów jak poziom we krwi testosteronu, hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego (LH) i lipoproteiny niskiej gęstości (LDL, ang. *low-density lipoprotein*). Jednak metformina nie wpływała znacząco na poziomy: insuliny na czczo, glikoproteiny wiążącej hormony płciowe, syntetyzowanej w wątrobie (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*), glikoproteiny wysokiej gęstości (HDL, ang. *high-density lipoprotein*), cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, glukozy we krwi na czczo i androstendionu [32].

Suplementacja witaminą D a PCOS

Rashid i wsp. [33] opublikowali wyniki randomizowanego badania klinicznego, w którym wzięło udział 99 kobiet spełniających kryteria rozpoznania PCOS z Rotterdamu 2003 r., pacjentki przydzielono losowo do 3 grup terapeutycznych, które otrzymały spironolakton (50 mg/dobę; n = 30), metforminę (1000 mg/dobę; n = 30) lub pioglitazon (30 mg/dobę; n = 30). Kobietom tym, oprócz przydzielonego leku, podawano również doustną suplementację witaminą D (4000 IU/dzień) przez okres 6 miesięcy. Jednoczesna suplementacja witaminą D w dużych dawkach ze spironolaktonem lub pioglitazonem okazała się w tym badaniu skuteczniejsza w obniżaniu poziomu leptyny w osoczu niż metformina, a zatem zdaniem autorów może okazać się lepszą strategią terapeutyczną dla kobiet z PCOS.

PCOS a berberyna

Xie i wsp. w przeglądzie oceniającym skuteczność berberyny wnioskuje, iż berberyna wpływa pozytywnie na wskaźnik owulacji, a dawki FSH stosowane do stymulacji jajników były znacznie niższe w grupie kobiet stosujących berberynę, niż w grupie stosującej metforminę i *placebo*. Berberyna może istotnie obniżyć stężenie całkowitego testosteronu, oraz ma niewiele udokumentowanych działań niepożądanych. Zdaniem autorów berberyna może być użytecznym i bezpiecznym środkiem poprawiającym owulację i zwiększającym płodność [34].

Berberyna może indukować redystrybucję tkanki tłuszczowej i poprawiać wrażliwość tkanek na insulinę redukując insulinooporność. Rondanelli i wsp. wskazują również na możliwość poprawy wskaźnika owulacji w każdym cyklu. Berberynę uznaje się również za bezpieczną dla kobiet, które chcą zajść w ciążę, a badania, do których odnoszą się autorzy przeglądu wykazują niewiele jej skutków ubocznych. Natomiast nie ma konkretnych danych dotyczących długoterminowego dawkowania berberyny [35].

N-acetylo-cysteina i metformina u kobiet z PCOS

Song i wsp. [36] dokonali przeglądu systematycznego i metaanalizy randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania N-acetylocysteiny (N-AC) u kobiet z PCOS. W analizowanych badaniach liczba pacjentek wahała się od 14. do 97., a zastosowanie podwójnie ślepej próby miało miejsce tylko w czterech branych pod uwagę badaniach.

W jednym z badań [37] dawka N-AC wynosiła 1200 mg dwa razy na dobę. Według autorów N-acetylocysteina może znacząco obniżać BMI i poziom całkowitego testosteronu. Natomiast nie powoduje istotnych zmian w stężeniu LH, stosunku LH/FSH, stężeniu insuliny na czczo czy poprawie płodności.

Autorzy analizy zaznaczają, że choć stosowanie N-AC nie wywołuje istotnych działań niepożądanych i jest dobrze tolerowane, to konieczne jest przeprowadzenie oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania N-AC u kobiet z PCOS.

N-AC można uznać za alternatywne uzupełnienie metforminy, ale do oceny skuteczności i bezpieczeństwa NAC u pacjentów z PCOS potrzebne są szeroko zakrojone randomizowane badania z grupą kontrolną.

Inozytol

Mio-inozytol (MYO) to związek uwrażliwiający tkanki na insulinę, stosowany w ramach suplementacji u pacjentek z PCOS. Jego mechanizm działania nie jest do końca poznany [38]. Cabrera-Cruz i wsp. [38] na podstawie przeprowadzonego badania uważają, że MYO może być środkiem uwrażliwiającym tkanki na insulinę. Może on pozytywnie oddziaływać na tkanki endometrium u kobiet z PCOS, działając

poprzez SMI-1 (ang. *sodium/myo-inositol transporter*), wywołując aktywację AMPK i podwyższając poziomy GLUT-4, a w konsekwencji zwiększając wychwyty glukozy przez komórki endometrium.

Letrozol – klomifen – metformina

Gadalla i wsp. [39] ocenili metody leczenia zdrowia reprodukcyjnego kobiet z PCOS. Wykazali, iż stosowanie letrozolu wiązało się z większym wzrostem wskaźnika urodzeń w porównaniu do stosowania cytrynianu klomifenu. Natomiast stosowanie cytrynianu klomifenu skutkowało lepszym efektem, w porównaniu do stosowania metforminy.

W innym badaniu [40] autorzy sugerują, że cytrynian klomifenu w połączeniu z metforminą może wydłużyć prawidłową, kliniczną ciążę i/lub skrócić czas do zajścia w ciążę w porównaniu ze stosowaniem samego klomifenu.

Podsumowanie

Podsumowując, w publikacji poruszono najważniejsze kwestie związane z leczeniem PCOS. Liczne publikacje odnoszą się do stosowania metforminy, ale też poszukuje się nowych rozwiązań terapeutycznych w innych grupach leków przeciw cukrzycowych, doustnej antykoncepcji hormonalnej, czy wspieraniu terapii odpowiednią suplementacją. Jak twierdzą autorzy jednej z przytoczonych publikacji – mimo pojawienia się na rynku wielu nowych skutecznych środków hipoglikemizujących, metformina jeszcze długo będzie stosowana w leczeniu cukrzycy typu 2 i jej chorób współistniejących, w tym PCOS ze względu na jej pożądaną aktywność farmakologiczną i niskie koszty terapii [41].

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Małgorzata Bekier

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 65

✉ gosia.bekier01@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Rimmer M, Tan BK, Teede H, et al. Metabolic inflexibility in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(6):501-7.
2. 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.
3. Teede H, Tassone EC, Piltonen T, et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of PCOS: a systematic review with meta-analyses. *Clin Endocrinol.* 2019;91(4):479-89.
4. Velazquez E, Mendoza S, Hamer T, et al. 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.
5. Jakimiuk AJ. Rola metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS). *Ginekol Pol.* 2008;79(1):8-11.
6. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2020-08-24 (poz. 60) Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2020-09-01. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2020/60/> [dostęp: 20.11.2020]
7. Tiwari N, Pasrija S, Jain S. Randomised controlled trial to study the efficacy of exercise with and without metformin on women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;234:149-54.
8. Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, et al. Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Molecular Endocrinology.* 2005;19(2):379-90.
9. Jensterle M, Janez A, Mlinar B, et al. Impact of metformin and rosiglitazone treatment on glucose transporter 4 mRNA expression in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(6):793-801.
10. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski R. Current and future aspects of several adjunctive treatment strategies in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol.* 2019;19(4):309-15.
11. Løvvik T S, Carlsen SM, Salvesen Ø, et al. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(4):256-66.
12. Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB, et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1612-21.
13. Heidari B, Lerman A, Lalia AZ, et al. Effect of Metformin on Microvascular Endothelial Function in Polycystic Ovary Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(12):2455-66.
14. Doi SAR, Furuya-Kanamori L, Toft E, et al. Metformin in pregnancy to avert gestational diabetes in women at high risk: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2020;21(1):e12964.
15. Jorquera G, Echiburú B, Crisosto N, et al. Metformin during Pregnancy: Effects on Offspring Development and Metabolic Function. *Front Pharmacol.* 2020;11:653.
16. Ijas H, Vaarasmaki M, Saarela T, et al. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. *Bjog.* 2015;122(7):994-1000.
17. van Weelden W, Wekker V, de Wit L, et al. Long-Term Effects of Oral Antidiabetic Drugs During Pregnancy on Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis of Follow-up Studies of RCTs. *Diabetes Ther.* 2018;9(5):1811-29.
18. Krupej-Kędzierska J, Cichocka E, Kędzierski L, et al. Metformin therapy in pregnancy. *Endokrynol Pol.* 2020;71(2):184-95.
19. Tao T, Zhang Y, Zhu YC, et al. Exenatide, metformin, or both for prediabetes in PCOS: A randomized, open-labeled, parallel-group controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020:dga692. Online ahead of print.
20. El Maghraby HA, Nafee T, Guiziry D, et al. Randomized controlled trial of the effects of metformin versus combined oral contraceptives in adolescent PCOS women through a 24 month follow up period. *Middle East Fertil Soc J.* 2015;20(3):131-7.
21. Xing C, Li C, He B. Insulin Sensitizers for Improving the Endocrine and Metabolic Profile in Overweight Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):2950-63.
22. Ganie MA, Rashid A, Sood M, et al. Coadministration of metformin or spironolactone enhances efficacy of rosiglitazone in management of PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(4):308-12.
23. Główny Inspektorat Farmaceutyczny. <https://archiwum.gif.gov.pl/pl/decyzje-i-komunikaty/decyzje/archiwum/wycofanie-z-obrotu/42,Rok-2010.html> [dostęp: 20.11.2020]
24. Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800.
25. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, et al. 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):647-54.
26. Tang T, Norman RJ, Balen AH, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2012;16(5):CD003053.
27. Pani A, Gironi I, Di Vieste G, et al. From Prediabetes to Type 2 Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Lifestyle and Pharmacological Management. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:6276187.

28. Zeng X, Xie JX, Liu YT, et al. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta*. 2020;502:214-221.
29. Jensterle M, Kravos NA, Ferjan S, et al. Long-term efficacy of metformin in overweight-obese PCOS: longitudinal follow-up of retrospective cohort. *Endocr Connect*. 2020;9(1):44-54.
30. Wu Y, Tu M, Huang Y, et al. Association of Metformin With Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2011995.
31. Morgante G, Massaro MG, Scolaro V, et al. Metformin doses and body mass index: clinical outcomes in insulin resistant polycystic ovary syndrome women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(15):8136-42.
32. Guan Y, Wang D, Bu H, et al. The Effect of Metformin on Polycystic Ovary Syndrome in Overweight Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:5150684.
33. Rashid A, Ganie MA, Wani IA, et al. Differential Impact of Insulin Sensitizers vs. Anti-Androgen on Serum Leptin Levels in Vitamin D Replete PCOS Women: A Six Month Open Labeled Randomized Study. *Horm Metab Res*. 2020;52(2):89-94.
34. Xie L, Zhang D, Ma H, et al. The Effect of Berberine on Reproduction and Metabolism in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:7918631.
35. Rondanelli M, Infantino V, Riva A, et al. Polycystic ovary syndrome management: a review of the possible amazing role of berberine. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(1):53-60.
36. Song Y, Wang H, Huang H, et al. Comparison of the efficacy between NAC and metformin in treating PCOS patients: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(3):204-10.
37. Aged AM, Elsayah H, Abdelhafez A, et al. The adjuvant effect of metformin and N-acetylcysteine to clomiphene citrate in induction of ovulation in patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(8):635-8.
38. Cabrera-Cruz H, Oróstica L, Plaza-Parrochia F, et al. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(2):E237-E248.
39. Gadalla MA, Norman RJ, Tay CT, et al. Medical and Surgical Treatment of Reproductive Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Systematic Reviews. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):257-70.
40. Wang R, Li W, Bordewijk EM, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):717-32.
41. Sciannimanico S, Grimaldi F, Vescini F, et al. Metformin: Up to Date. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(2):172-81.