

## O USO DA METFORMINA EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE USE OF METFORMIN IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

EL USO DE METFORMINA EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Isabella Luques Araujo Teixeira<sup>1</sup>  
Bruno Pereira Campos Ramos<sup>2</sup>  
Anna Clara Batista Moreira<sup>3</sup>  
Raphael de Oliveira Silva Santos<sup>4</sup>  
Luíza Tito Lessa<sup>5</sup>  
Ramon Fraga de Souza Lima<sup>6</sup>

**RESUMO:** Esse artigo tem como objetivo revisar a literatura mais recente e atual acerca do uso da metformina em pacientes diagnosticadas com Síndrome dos Ovários policísticos (SOP), que se caracteriza como uma endocrinopatia comum em mulheres em idade reprodutiva. A metformina tem se consolidado como uma opção terapêutica eficaz para a síndrome, por resultar em melhora do perfil metabólico e apresentar efeitos positivos relacionados à reprodução. Seu uso associa-se à regularização do ciclo menstrual, indução da ovulação e melhora da fertilidade, além de exercer papel relevante na redução de andrógenos circulantes. Estudos recentes têm investigado a associação da metformina com outros agentes, em ação sinérgico, como probióticos, agonistas dopamínergicos e análogos de GLP-1, demonstrando efeitos promissores e satisfatórios. Ademais, destaca-se a realização de pesquisas sobre marcadores preditores de resposta e sua aplicação em protocolos de reprodução assistida. A metformina apresenta, ainda, um perfil de segurança satisfatório durante a gestação e ausência de efeitos adversos graves. Esses avanços reforçam que a metformina é uma estratégia terapêutica relevante e promissora no manejo da SOP, sobretudo em pacientes com perfil metabólico alterado.

1834

**Palavras-chave:** Metformina. Mulher. Síndrome dos ovários policísticos.

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>2</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>3</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras

<sup>4</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>5</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>6</sup> Docente, do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV); Mestre em Ciências Aplicadas em Saúde, Universidade de Vassouras (UV).

**ABSTRACT:** This article aims to review the most recent and current literature regarding the use of metformin in patients diagnosed with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), a common endocrinopathy in women of reproductive age. Metformin has established itself as an effective therapeutic option for the syndrome, resulting in improved metabolic profiles and positive effects related to reproduction. Its use is associated with the regularization of the menstrual cycle, induction of ovulation, and improved fertility, as well as playing a significant role in reducing circulating androgens. Recent studies have investigated the combination of metformin with other agents, working synergistically, such as probiotics, dopaminergic agonists, and GLP-1 analogs, showing promising and satisfactory effects. Additionally, research on predictive response markers and their application in assisted reproduction protocols is highlighted. Metformin also presents a satisfactory safety profile during pregnancy with no serious adverse effects. These advances reinforce metformin as a relevant and promising therapeutic strategy in the management of PCOS, especially in patients with altered metabolic profiles.

**Keywords:** Metformin. Woman. Polycystic ovary syndrome.

**RESUMEN:** Este artículo tiene como objetivo revisar la literatura más reciente y actual sobre el uso de la metformina en pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), una endocrinopatía común en mujeres en edad reproductiva. La metformina se ha consolidado como una opción terapéutica eficaz para el síndrome, al mejorar el perfil metabólico y presentar efectos positivos relacionados con la reproducción. Su uso se asocia con la regularización del ciclo menstrual, inducción de la ovulación y mejora de la fertilidad, además de desempeñar un papel relevante en la reducción de los andrógenos circulantes. Estudios recientes han investigado la asociación de la metformina con otros agentes en acción sinérgica, como probióticos, agonistas dopamínergicos y análogos de GLP-1, demostrando efectos prometedores y satisfactorios. Además, se destaca la realización de investigaciones sobre marcadores predictivos de respuesta y su aplicación en protocolos de reproducción asistida. La metformina presenta un perfil de seguridad satisfactorio durante el embarazo y ausencia de efectos adversos graves. Estos avances refuerzan que la metformina es una estrategia terapéutica relevante y prometedora en el manejo del SOP, especialmente en pacientes con perfil metabólico alterado.

1835

**Palavras clave:** Metformina. Mujer. Síndrome de Ovario Poliquístico.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia complexa e heterogênea que afeta cerca de 6% a 15% das mulheres em idade fértil e reprodutiva, é caracterizada por hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e presença de ovários policísticos à ultrassonografia. Além das manifestações relacionadas a reprodução, a SOP está associada a distúrbios metabólicos como resistência à insulina, obesidade central, dislipidemia, risco aumentado para desenvolvimento de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (ZHAO et al., 2024; MA et al., 2021).

A resistência insulínica está presente em até 70% das mulheres com SOP, independentemente do índice de massa corporal, contribuindo para a perpetuação do hiperandrogenismo e para as alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (WEN et al., 2023; HAMAD et al., 2023). Diante desse cenário, a metformina, um agente sensibilizador da insulina amplamente utilizado no tratamento do diabetes tipo 2, tem sido incorporada a prescrição dos pacientes com SOP com o objetivando a melhora dos parâmetros metabólicos, restaurar a ovulação e reduzir os níveis de androgênios (JI et al., 2022; BORZAN et al., 2023).

Estudos recentes elucidam os benefícios da metformina não se limitando apenas na restauração da função ovulatória e regulação dos ciclos menstruais, mas também na redução do risco metabólico e no suporte à fertilidade (UJVARI et al., 2023; RYSSDAL et al., 2023). Além disso, há investigações sobre o uso conjunto da metformina com outros agentes ou intervenções, como probióticos, anticoncepcionais e modificações no estilo de vida, visando potencializar seus efeitos terapêuticos (MODARRES et al., 2023; WEN et al., 2022).

Dessa forma, torna-se relevante revisar as evidências mais atuais sobre o uso da metformina no tratamento da SOP, considerando seus efeitos sobre os aspectos reprodutivos, metabólicos e hormonais, com a finalidade de apoiar condutas clínicas embasadas em dados adequados com a literatura científica, baseada em evidências.

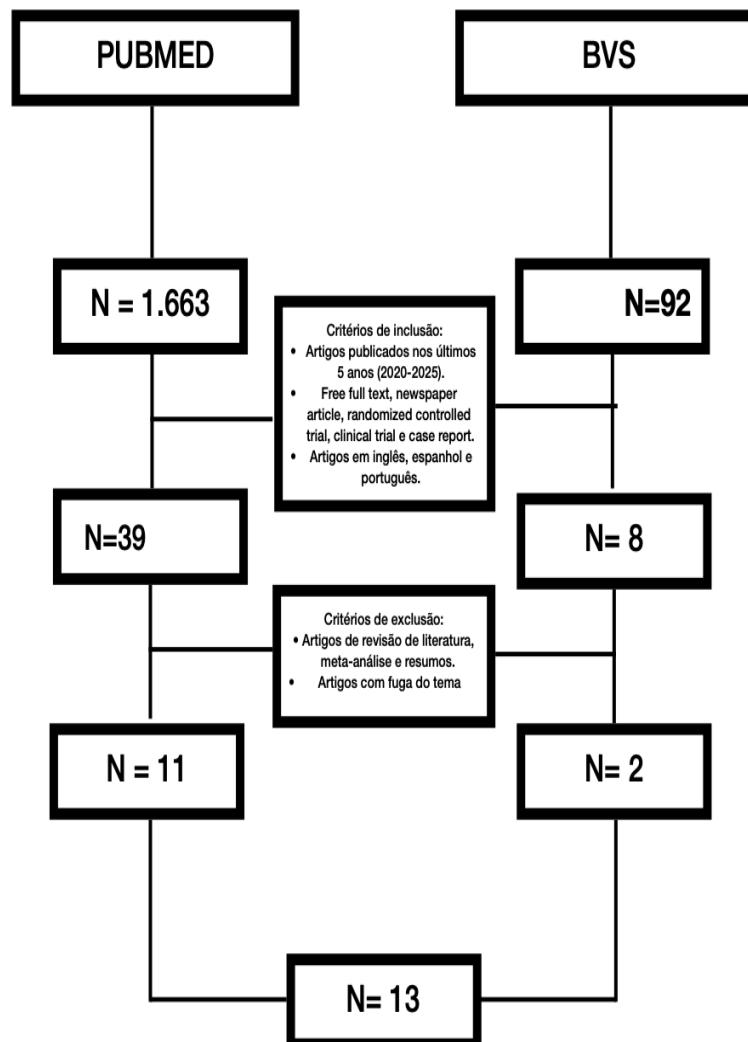
1836

## MÉTODOS

Esse artigo é um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca dos artigos foi realizada através dos seguintes descritores “metformin”, “woman” e “polycystic ovary syndrome”, utilizando operador booleano “and”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade, escolha dos critérios de inclusão e exclusão, averiguação das publicações nas bases de dados; análise de informações encontradas; exploração dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Aplicando essa abordagem, foram determinados os critérios de inclusão e exclusão. A pesquisa utilizou filtros como case reports, clínica trial, controlled clínica trial, newspaper article e randomized controlled trial. Além desse citados, também foram utilizados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, data de publicação nos últimos 5 anos (2020-2025) e artigos publicados em inglês, português e espanhol. Os critérios de exclusão incluiram artigos de revisão de literatura e meta-

análise. Ademais, artigos identificados como duplicados ou os que não se enquadram no tema foram excluídos do estudo.

## RESULTADOS



1837

**Fonte: Autores (2025)**

Após associação dos descritores nas bases selecionadas foram encontrados 1.755 artigos, sendo 1.663 do PubMed e 92 do BVS. Em seguida, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 11 artigos da base de dados do PubMed e 2 do BVS, conforme apresentado na Figura 1.

**Figura 1:** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.

**Quadro 1:** Caracterização dos artigos conforme autor e ano de publicação, título do artigo e principais conclusões.

Autor e Ano	Título	Principais conclusões
Borzan V et al. (2023)	Probiotic vs. placebo and metformin: probiotic dietary intervention in polycystic ovary syndrome – A randomized controlled trial	O estudo comparou o uso de metformina isoladamente com a associação de metformina e probióticos em mulheres com SOP. Concluiu-se que a combinação proporcionou melhora significativa dos parâmetros menstruais e metabólicos, sugerindo que a modulação da microbiota pode potencializar os efeitos da metformina.
Hamad IN et al. (2023)	Effects of combined metformin and cabergoline versus metformin alone on ovarian and hormonal activities in Iraqi patients with PCOS and hyperprolactinemia: a randomized clinical trial	A combinação de metformina com cabergolina demonstrou maior eficácia que a metformina isolada na melhora do perfil hormonal e da função ovariana em pacientes com SOP e hiperprolactinemia, sem aumento de riscos ou efeitos adversos.
Ji X et al. (2022)	Effect of probiotics combined with metformin on improvement of menstrual and metabolic patterns in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial	A associação de metformina com probióticos melhorou significativamente a regularidade menstrual e os perfis glicêmicos, sugerindo efeitos sinérgicos no tratamento da SOP ao atuar sobre o eixo intestino-metabolismo.
Ma RL et al. (2021)	Short-term combined treatment with exenatide and metformin for overweight/obese women with polycystic ovary syndrome	O tratamento combinado de metformina com exenatida foi mais eficaz que a metformina isolada na redução do peso corporal e resistência à insulina em mulheres com SOP e obesidade, indicando um potencial terapêutico complementar.
Magalhães FMV et al. (2024)	GDF-15 levels in patients with polycystic ovary syndrome treated with metformin: a combined clinical and in silico pathway analysis	O estudo identificou níveis elevados de GDF-15 como possíveis preditores de boa resposta metabólica à metformina em mulheres com SOP, sugerindo o uso desse biomarcador para personalizar o tratamento.

Autor e Ano	Título	Principais conclusões
Modarres SZ et al. (2023)	Comparative evaluation of metformin & sitafotimina in classic PCOS patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: a randomized controlled pilot study	A metformina e a sitafotimina mostraram eficácia semelhante na melhora da qualidade dos óocitos e nas taxas de fertilização em pacientes com SOP submetidas à ICSI, reforçando o papel da metformina na otimização da fertilidade.
Ryssdal M et al. (2023)	Immunomodulatory effects of metformin treatment in pregnant women with PCOS	Este estudo avaliou os efeitos imunomoduladores da metformina durante a gestação, mostrando que ela influencia positivamente marcadores inflamatórios e imunes, sem aumentar complicações gestacionais em mulheres com SOP.
Tso LO et al. (2020)	Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome	Revisão Cochrane que concluiu que o uso de metformina antes e durante ciclos de FIV ou ICSI melhora as taxas de gravidez e reduz o risco de síndrome de hiperestimulação ovariana em mulheres com SOP.
Ujvari D et al. (2023)	Maternal serum levels of prokineticin-1 related to pregnancy complications and metformin use in women with polycystic ovary syndrome	Identificou que a metformina não aumenta complicações gestacionais e que níveis de prokineticin-1 podem estar associados à resposta clínica ao tratamento em mulheres com SOP, especialmente durante a gestação.
Wen Q et al. (2022)	Effect of acupuncture and metformin on insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance: a three-armed randomized controlled trial	A metformina isolada e combinada com acupuntura foi eficaz na melhora da sensibilidade à insulina em mulheres com SOP. Houve melhora do HOMA-IR e do controle glicêmico, validando seu uso como tratamento de primeira linha.
Wen Q et al. (2023)	Short-term effect of beinaglutide combined with metformin versus metformin alone on weight loss and metabolic profiles in obese patients with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized trial	O estudo demonstrou que a associação de metformina com beinaglutida promoveu maior perda de peso e melhora metabólica do que a metformina isolada em mulheres com SOP e obesidade.

Autor e Ano	Título	Principais conclusões
Zhang J et al. (2022)	Canagliflozin combined with metformin versus metformin monotherapy for endocrine and metabolic profiles in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome	A associação de metformina com canagliflozina resultou em melhorias mais significativas nos níveis hormonais e parâmetros metabólicos do que o uso isolado de metformina em mulheres com sobrepeso e SOP.
Zhao H et al. (2024)	Metformin versus metformin plus pioglitazone on gonadal and metabolic profiles in normal-weight women with polycystic ovary syndrome	A combinação de metformina e pioglitazona foi superior à monoterapia com metformina na redução de andrógenos e melhora do perfil glicêmico em mulheres com SOP e peso normal.

Fonte: Autores (2025)

## DISCUSSÃO

A metformina é conhecida pela sua capacidade de melhorar resistência insulínica, que constitui um dos pilares fisiopatológicos envolvidos na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Diversos estudos demonstraram que a metformina atua tornando melhor a sensibilidade à insulina, especialmente em tecidos periféricos, o que leva uma redução da produção hepática de glicose e aumenta a captação celular (Wen Q, et al. (2022)). Eses efeitos se relacionaram à redução nos níveis de insulina basal e pós-prandial, também à apresentação de melhora no HOMA-IR, um índice que estima a resistência à insulina e a função das células beta do pâncreas, e nos níveis séricos de glicose em jejum. Essa ação tem impacto não apenas o perfil metabólico, mas também os níveis hormonais e o eixo reprodutivo indiretamente. A medicação também se mostra eficaz na promoção da perda de peso e benéfica na melhora da composição corporal, que são pontos fundamentais para a evolução positiva no quadro clínico da paciente diagnosticada com SOP (Ma RL, et al., 2021; Wen Q, et al., 2023). Quando combinada com outras terapias, como cabergolina, seus efeitos metabólicos mostraram ser potencializados, resultando em melhora dos sintomas e regulação hormonal. (Hamad IN, et al., 2023).

1840

Em relação a restauração da função ovulatória em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), o uso da metformina mostrou-se eficaz, especialmente nas que apresentavam anovulação crônica e ciclos menstruais irregulares. Estudos como os de Wen et al. (2023) demonstraram que, após algumas semanas de uso da medicação, observou-se aumento de forma significativa na frequência de ovulação e normalização dos ciclos menstruais. A melhora da ovulação se relaciona com a redução da resistência insulínica e da hiperinsulinemia,

que são fatores diretamente relacionados a secreção de gonadotrofinas e a maturação folicular. O tratamento também foi associado à reativação da ovulação em mulheres previamente anovulatórias. Segundo Ji et al. (2022) que a associação de metformina e probióticos resultou em maior regularidade menstrual e melhoria da ovulação em comparação ao uso isolado em monoterapia. Os autores Ujvari D, et al. (2023) encontraram resultados semelhantes que demonstravam em que diferentes doses de metformina demonstraram efeitos positivos na indução da ovulação. Magalhães, et al. (2024), em revisão Cochrane, também confirmaram a eficácia do uso da metformina na melhora da função ovulatória, potencializada quando em uso sinérgico com clomifeno.

Adicionalmente, foi analisado os efeitos sobre o hiperandrogenismo, que caracteriza um achado comum na SOP, clinicamente evidenciado por hirsutismo, alopecia androgênica e acne. Grande parte dos estudos clínicos evidenciam que a metformina reduz significativamente os níveis séricos de testosterona e outros hormônios androgênicos em mulheres com SOP, contribuindo para a melhora dos sinais clínicos citados. Como exemplo, Zhao et al. (2024) demonstraram que metformina combinada com pioglitazona reduziu efetivamente os níveis de testosterona livre em mulheres com SOP e peso normal, quando comparada à metformina isolada em monoterapia. Da mesma forma, Zhang et al. (2022) relataram que a associação de canagliflozina com metformina melhorou o perfil endócrino, incluindo a redução dos andrógenos, em mulheres com sobrepeso e obesidade.

Acerca da influência do medicamento na microbiota intestinal, essa área de estudo tem ganhado atenção e relevância. O uso sinérgico de metformina com intervenções probióticas tem mostrado resultados promissores na modulação da microbiota, o que pode resultar em aumento dos benefícios metabólicos e menstruais do tratamento (Borzan V, et al., 2023; Ji X, et al., 2022). Dessa forma, a administração em terapia conjunta parece melhorar a resistência insulínica, regularizar os ciclos menstruais e potencializar a ovulação, abrindo novas perspectivas para estratégias integradas no manejo da SOP, sendo um tópico que carece de mais estudos afim de maiores elucidações.

No quesito infertilidade, queixa recorrentemente citada pelas pacientes com SOP, decorrente da anovulação crônica, a metformina tem sido amplamente estudada como agente terapêutico visando a melhora das taxas de ovulação e concepção, seja como monoterapia ou em combinação com outras intervenções. Estudos como o de Tso et al. (2020) indicam que o uso de metformina antes e durante os ciclos de fertilização in vitro (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) associa-se a taxas mais elevadas de gravidez

clínica com redução do risco de síndrome de hiperestimulação ovariana, comprovando benefícios para mulheres com a síndrome citada submetidas a técnicas de reprodução assistida. Modarres et al. (2023) realizou uma análise comparativa do uso de metformina versus o da sitafomina em pacientes submetidas à ICSI, constatando melhora na qualidade dos óócitos e nas taxas de fertilização em ambos os grupos, sugerindo que a metformina favorece a resposta ovariana e o sucesso reprodutivo. Além disso, Hamad et al. (2023) demonstraram que o uso da metformina em sinergismo com cabergolina melhorou significativamente a atividade ovariana e o perfil hormonal em mulheres com SOP e hiperprolactinemia, potencializando as chances de concepção espontânea. Ainda, o uso combinado de metformina com probióticos, conforme descrito por Ji et al. (2022) e Borzan et al. (2023), mostrou-se promissor na melhora do padrão menstrual e metabólico, fatores favorecem a fertilidade de forma indireta.

A heterogeneidade da resposta à metformina entre mulheres com SOP evidencia a importância da identificação de biomarcadores afim de antecipar a eficácia do tratamento e orientar uma abordagem mais individualizada. Magalhães FMV et al. (2024) realizaram um estudo que combinou análise clínica e *in silico* para investigação do papel do fator de crescimento GDF-15, um biomarcador em desenvolvimento que está relacionado à regulação do apetite e metabolismo energético. Seus resultados indicam que altos níveis de GDF-15 podem estar associados a respostas metabólicas mais satisfatórias com o uso da metformina em pacientes diagnosticados com SOP, principalmente a redução da resistência insulínica e melhora do perfil lipídico. Ademais, a pesquisa de Ujvari D et al. (2023) sugere que a avaliação de mediadores inflamatórios e angiogênicos, como o prokineticin-1, pode estar associada à resposta clínica e ao risco de complicações durante a gravidez em mulheres em uso de terapia com metformina. A análise desses biomarcadores pode oferecer informações relevantes acerca dos mecanismos subjacentes à melhora metabólica e reprodutiva, além de possibilitar o ajuste precoce do tratamento, que deve ser personalizado. Além dos biomarcadores e mediadores inflamatórios, características clínicas, como índice de massa corporal, grau de resistência insulínica e presença de hiperandrogenismo, também são caracterizam preditores importantes da resposta à metformina.

1842

Quanto a segurança e efeitos adversos da metformina na SOP, o fármaco é amplamente descrito como seguro para o tratamento da SOP, tanto no período pré-concepção quanto durante a gravidez. Hamad IN et al. (2023) demonstraram que a combinação de metformina com cabergolina não aumenta o risco de complicações em pacientes com SOP e hiperprolactinemia, corroborando a segurança do medicamento mesmo quando usado em tratamentos combinados.

Estudos clínicos recentes, como o de Ujvari D et al. (2023), analisaram o uso continuado da metformina durante a gestação e relataram que o medicamento não se associa ao aumento significativo de complicações gestacionais, como malformações fetais, diabetes gestacional ou pré-eclâmpsia, esse aspecto é de extrema relevância visto que mulheres com SOP, apresentam risco aumentado para essas condições, reforçando o benefício da terapia para a saúde materno-fetal. Todavia, o uso da medicação pode levar a efeitos colaterais gastrointestinais, como náuseas, diarreia e desconforto abdominal, que podem afetar a adesão ao tratamento (Wen Q, et al., 2022; Wen Q, et al., 2023), afim de evitar a evasão ao tratamento, recomenda-se monitorização clínica adequada e ajuste gradual da dose.

## CONCLUSÃO

A metformina configura-se como uma das principais vertentes da terapia no manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), principalmente devido à sua ação na melhora da resistência insulínica, fator central na fisiopatologia da patologia. Os estudos analisados demonstram de forma consistente e coerente que o uso da metformina, isoladamente ou em associação com outras terapias, contribui significativamente para o controle metabólico, restauração da função ovulatória e redução do hiperandrogenismo em mulheres com SOP (Ma RL, et al., 2021; Wen Q, et al., 2023; Zhao H, et al., 2024). 1843

A medicação mostrou potencial na melhora da qualidade dos óócitos, aumento das taxas de fertilização e de gravidez em protocolos de reprodução assistida, com segurança comprovada mesmo durante a gestação, além dos benefícios metabólicos. (Tso LO, et al., 2020; Ujvari D, et al., 2023). Estratégias combinadas, como o uso conjunto de metformina com probióticos, cabergolina, GLP-1 agonistas ou outros agentes sensibilizadores da insulina, mostraram resultados promissores, aumentando a eficácia terapêutica e ampliando as possibilidades clínicas para o tratamento individualizado (Borzan V, et al., 2023; Hamad IN, et al., 2023; Zhang J, et al., 2022).

A influência do uso da metformina sobre a microbiota intestinal e o papel de biomarcadores como o GDF-15 e o prokineticin-1 surgem como novos tópicos relevantes para investigação, destacando a necessidade de abordagens mais individualizadas e prognósticas (Magalhães FMV, et al., 2024; Ujvari D, et al., 2023). Tais biomarcadores podem futuramente auxiliar na seleção de pacientes com maior probabilidade de resposta ao tratamento, levando a otimização dos desfechos clínicos, favorecendo as pacientes.

Todavia, torna-se necessário ressaltar que, embora a metformina apresente perfil de segurança favorável e satisfatório, seus efeitos adversos gastrointestinais podem comprometer a adesão ao tratamento. Dessa forma, a individualização é fundamental para o sucesso terapêutico, com otimização da dose e o acompanhamento médico contínuo (Wen Q, et al., 2022; Wen Q, et al., 2023).

Em conclusão, a metformina, mantém-se como um agente terapêutico essencial no tratamento da SOP, com efeitos extensos sobre os aspectos metabólicos, hormonais e reprodutivos da síndrome. Os dados reunidos nesta revisão fortalecem sua utilidade clínica, especialmente quando integrada a estratégias combinadas e personalizadas, devendo ser alinhada ao perfil de cada paciente.

## REFERÊNCIAS

BORZAN V, et al. Probiotic vs. placebo and metformin: probiotic dietary intervention in polycystic ovary syndrome – A randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord*, 2023; 23(1): 82.

HAMAD IN, et al. Effects of combined metformin and cabergoline versus metformin alone on ovarian and hormonal activities in Iraqi patients with PCOS and hyperprolactinemia: a randomized clinical trial. *J Med Life*, 2023; 16(11): 1615-1621.

1844

JI X, et al. Effect of probiotics combined with metformin on improvement of menstrual and metabolic patterns in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol*, 2022; 38(10): 856-860.

MA RL, et al. Short-term combined treatment with exenatide and metformin for overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Chin Med J (Engl)*, 2021; 134(23): 2882-2889.

MAGALHÃES FMV, et al. GDF-15 levels in patients with polycystic ovary syndrome treated with metformin: a combined clinical and in silico pathway analysis. *Arch Endocrinol Metab*, 2024; 68: e230416.

MODARRES SZ, et al. Comparative evaluation of metformin & sitaformin in classic PCOS patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: a randomized controlled pilot study. *Indian J Med Res*, 2023; 157(1): 66-73.

RYSSDAL M, et al. Immunomodulatory effects of metformin treatment in pregnant women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023; 108(9): e743-e753.

TSO LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020; 12: CD006105.

UJVARI D, et al. Maternal serum levels of prokineticin-1 related to pregnancy complications and metformin use in women with polycystic ovary syndrome: a post hoc analysis of two prospective, randomised, placebo-controlled trials. *BMJ Open*, 2023; 13(11): e073619.

WEN Q, et al. Effect of acupuncture and metformin on insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance: a three-armed randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 2022; 37(3): 542-552.

WEN Q, et al. Short-term effect of beinaglutide combined with metformin versus metformin alone on weight loss and metabolic profiles in obese patients with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023; 14: 1156521.

ZHANG J, et al. Canagliflozin combined with metformin versus metformin monotherapy for endocrine and metabolic profiles in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a single-center, open-labeled prospective randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022; 13: 1003238.

ZHAO H, et al. Metformin versus metformin plus pioglitazone on gonadal and metabolic profiles in normal-weight women with polycystic ovary syndrome: a single-center, open-labeled prospective randomized controlled trial. *J Ovarian Res*, 2024; 17(1): 42.