

## Impact of Metformin on Low-Grade Chronic Inflammatory Mediators in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Meta-Analysis

Weiwei SHUAI, Zhe TANG, Wei GU, Xin TONG & Jing CAO\*

*Department of Pharmacy, Women's Hospital of Nanjing Medical University  
(Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital), Nanjing 210004, China*

**SUMMARY.** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with low-grade chronic inflammatory. We conducted a meta-analysis to assess the effects of metformin on chronic inflammation mediators in women with PCOS. As of December 2018, systematic search have been conducted electronically using specific eligibility criteria. Standardized mean difference (SMD) and 95% confidence intervals (95%CI) were used as measures of effect size. A total of 19 trials were included in this meta-analysis. Metformin treatment decreased the levels of C-reactive protein (SMD = -0.761, 95%CI: -1.122 to -0.401, P = 0.000). However, the therapy failed to reduce interleukin-6 (SMD = -0.135, 95%CI: -0.599 to 0.33, P = 0.57). In two studies, PAI-1 levels after metformin treatment were lower than before treatment, one of which were statistically significant. Three studies reported the impact of metformin on homocysteine in PCOS patients, the results were statistically significant. Two studies reported the impact of metformin on tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in PCOS patients, and one of the results was statistically significant. It was demonstrated that metformin treatment may ameliorate the chronic inflammation status in women with PCOS. However, considering the low quality of the analysis, the effect of metformin on the levels of chronic inflammatory markers is uncertain. Large-scale randomized controlled trials with longer follow-up period are needed to ascertain this outcome and the clinical implications of practice need extensive investigation.

**RESUMEN.** El síndrome de ovario poliquístico (PCOS) se asocia con inflamación crónica de bajo grado. Llevamos a cabo un metanálisis para evaluar los efectos de la metformina en los mediadores de inflamación crónica en mujeres con PCOS. A diciembre de 2018, la búsqueda sistemática se realizó electrónicamente utilizando criterios de elegibilidad específicos. La diferencia de medias estandarizada (DME) y los intervalos de confianza del 95% (95%CI) se utilizaron como medidas del tamaño del efecto. Se incluyeron un total de 19 ensayos en este metanálisis. El tratamiento con metformina disminuyó los niveles de proteína C reactiva (DME = -0.761, IC 95%: -1.122 a -0.401, P = 0.000). Sin embargo, la terapia no logró reducir la interleucina-6 (DME = -0.135, IC 95%: -0.599 a 0.33, P = 0.57). En dos estudios los niveles de PAI-1 después del tratamiento con metformina fueron más bajos que antes del tratamiento, uno de los cuales fue estadísticamente significativo. Tres estudios informaron el impacto de la metformina en la homocisteína en pacientes con PCOS, con resultados estadísticamente significativos. Dos estudios informaron el impacto de la metformina en el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en pacientes con PCOS y uno de los resultados fue estadísticamente significativo. Se demostró que el tratamiento con metformina puede mejorar el estado de inflamación crónica en mujeres con PCOS. Sin embargo, considerando la baja calidad del análisis, el efecto de la metformina en los niveles de marcadores inflamatorios crónicos es incierto. Se necesitan ensayos controlados aleatorios a gran escala con un período de seguimiento más largo para determinar este resultado y las implicaciones clínicas de la práctica requieren una investigación exhaustiva.

**KEY WORDS:** C-reactive protein, homocysteine, interleukin-6, low-grade chronic inflammation, meta-analysis, metformin, PAI-1, polycystic ovary syndrome, TNF- $\alpha$ .

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: njfycj@163.com