



Therapy of obesity in women with PCOS using GLP-1 analogues — benefits and limitations

Agnieszka Baranowska-Bik 

Department of Endocrinology, Centre of Postgraduate Medical Education; Bielański Hospital, Warsaw, Poland

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous endocrine disorder among women of reproductive age. The incidence ranges from approx. 6% to 20%. PCOS is characterized by a spectrum of symptoms and clinical features that includes ovarian dysfunction, clinical and/or biochemical hyperandrogenism, and ultrasound evidence of morphologically polycystic ovaries. Obesity is present in 40–70% of patients with the syndrome. Adiposity is involved in exacerbating the negative effects of insulin resistance, hyperinsulinaemia, and hyperandrogenaemia in the course of PCOS. Therefore, it is essential to maintain normal weight or effectively treat overweight/obesity in patients suffering from this endocrinopathy. Apart from diet and lifestyle interventions, an appropriate pharmacological or surgical treatment should be selected for the individual patient. Evidence-based data have unequivocally proven the validity of the use of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogues in the treatment of overweight/obese patients with PCOS. The result of the GLP-1 therapy is not only a reduction of body weight but also an improvement in insulin resistance and a decrease in hyperandrogenaemia. It also seems that this treatment method increases spontaneous and in-vitro pregnancy rates. Therefore, the GLP-1 treatment of obese PCOS women is a new therapeutic opportunity not only for weight loss but also for a wide range of benefits.

This review summarizes and discusses findings regarding obesity and its relation to hyperandrogenism and insulin resistance in PCOS, with special attention paid to the pharmacological treatment of adiposity with GLP-1 analogues. (*Endokrynol Pol* 2022; 73 (3): 627–643)

Key words: PCOS; obesity; insulin resistance; androgens; GLP-1 analogue

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous endocrine disorder among women of reproductive age [1]. The worldwide prevalence of PCOS varies depending on the inclusion criteria or ethnicity. Nevertheless, the incidence ranges from approx. 6% to 20% [2].

Polycystic ovary syndrome is characterized by a spectrum of symptoms and clinical features that includes ovarian dysfunction (chronic anovulation with or without menstrual cycle disturbances), clinical and/or biochemical hyperandrogenism, and evidence of morphologically polycystic ovaries seen in ultrasound examination [3]. Although there are several diagnostic criteria for PCOS, the Rotterdam criteria are the most widely used. According to them, PCOS can be diagnosed after exclusion of diseases presenting similar symptoms, when 2 of the 3 above-mentioned features are found [4]. It should be highlighted that the clinical course of this syndrome varies depending on the type of disorder that predominates in the patient. Polycystic ovary syndrome is one of the most common causes of

anovulatory infertility [5]. Concerning reproduction, subfertility/infertility and ovarian dysfunction are related to complex factors, e.g. hyperandrogenism, malfunctioning hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis, and hormonal abnormalities [6]. Furthermore, metabolic profile disturbances are associated with PCOS. Metabolic disorders such as obesity and insulin resistance (IR) are commonly seen among this group. Obesity is present in 40–70% of patients with this endocrinopathy [3]. Insulin resistance is closely linked to PCOS. Interestingly, amongst individuals with PCOS, insulin resistance is partly independent of obesity [3]. The clinical consequences of disturbed metabolic functions with a high prevalence of obesity and IR in this population are the increased risk of prediabetes, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and other metabolic diseases [3, 6].

This review summarizes and discusses findings regarding obesity and its relation to hyperandrogenism and insulin resistance in PCOS, with special attention paid to the pharmacological treatment of adiposity with glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogues.



Agnieszka Baranowska-Bik, MD PhD, Department of Endocrinology, Centre of Postgraduate Medical Education; Bielański Hospital, Ceglowska 80, 01–809 Warsaw, Poland, tel/fax: +48 22-8343131; e-mail abaranowska@cmkp.edu.pl

PCOS aetiology and pathophysiology

It has been widely accepted that the aetiology of PCOS is complex. However, to date, there still is a need to establish all the factors underlying this syndrome. According to the literature, the aetiology of PCOS is a combination that involves an interaction between developmental, environmental, genetic, and epigenetic mechanisms [3]. Non-genetic conditions that are supposed to be involved in PCOS are prenatal androgen exposure related to maternal, foetal, or placental sources, lifestyle factors including poor-quality diet and physical inactivity, endocrine-disrupting chemicals (EDC), altered light exposure, sleep disturbance, heightened levels of stress, lifestyle-induced changes in the gastrointestinal tract microbiome, and others [7]. Extensive evidence indicates that foetal genomic programming of metabolic and endocrine pathways can increase the further susceptibility to develop PCOS following exposure to specific nutritional and environmental factors. Interestingly, there is a theory that PCOS is a result of an evolutionary adaptation to lifestyle and the environment. It seems highly reasonable that, in the past, specific features (IR, hyperandrogenism, adiposity, and subfertility) were metabolic survival responses to food shortages [7].

The exact pathophysiology of PCOS has not yet been fully explained [3]. Although there is a need to conduct further studies for a better understanding of all molecular mechanisms, it is accepted that both hyperandrogenism and insulin resistance are key factors in the development and sustaining metabolic and hormonal disturbances linked to PCOS [8]. It should be mentioned that the above-mentioned malfunctions are interconnected, and their effects are overlapping. Another important pathogenic factor underlying PCOS is disrupted activity of the HPG axis. This axis is largely affected by hyperandrogenism and IR [8].

In general, hyperandrogenism is related to dysfunction of reproductive functions as well as impaired metabolic homeostasis. Androgens in women are derived from the ovaries and adrenals. In the course of PCOS androgen excess from the ovaries is associated with overproduction in the thecal cells caused by enhanced luteinizing hormone (LH) levels leading to the promotion of steroidogenic enzyme expression and, consequently, intensified androgen biosynthesis [6]. Furthermore, a decrease in androgen to oestrogen conversion in the granulosa cells due to attenuated enzyme activity results in hyperandrogenaemia [6]. The enhanced adrenal production of androgens in PCOS cannot also be omitted. The most probable mechanism of adrenal hyperandrogenaemia is an abnormal response to adrenocorticotrophic hormone

(ACTH) stimulation and disturbed metabolism of adrenal products [9].

Androgen overactivity results in direct and indirect effects on different organs. Firstly, androgens have been shown to change the fat distribution in PCOS from a female to a male pattern with dominating abdominal obesity [6]. It is widely reported that abdominal adiposity is related to increased visceral adipose tissue (VAT). In turn, the enhanced VAT amount is closely linked with disturbed adipokine secretion profile, pro-inflammatory activity, hyperinsulinaemia, and insulin resistance. All those abnormalities may result in metabolic diseases (e.g. T2DM2, dyslipidaemia, and others) as well as an increased risk of cardiovascular disease [10].

Moreover, conversion from testosterone into oestrogens takes place in the adipose tissue [6]. Consequently, high levels of oestrogens disturb the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) generator activity and pulsatility, leading to increased LH secretion from the pituitary [11]. Furthermore, androgens indirectly affect LH secretion by influencing the negative feedback loop of oestradiol and progesterone — GnRH/LH secretion [6].

Multiple lines of evidence confirm the negative role of hyperandrogenaemia on ovarian function by affecting folliculogenesis. High levels of androgens induce the growth of preantral follicles and increase the recruitment of follicles, which promotes the secretion of the anti-Müllerian hormone (AMH) from granulosa cells [12]. In addition, androgens at the beginning of folliculogenesis generate increased oestrogen synthesis, which negatively influences the hypothalamus [13]. Elevated AMH concentration inhibits follicular development and lowers follicle-stimulating hormone (FSH) and aromatase activity, resulting in the decreased ovarian conversion of androgens to oestrogens, which additionally intensifies hyperandrogenaemia [12]. This mechanism explains at least partially the phenomenon of increased AMH levels and the high number of early antral follicles observed in subjects with PCOS. Similarly to AMH, enhanced androgens concentrations are responsible for folliculogenesis inhibition and intensified aromatase activity. The arrest of the dominant follicle development and lack of corpus luteum-derived progesterone intensifies the GnRH pulse generator/LH secretion abnormalities [9].

It is also worth noting that hyperandrogenaemia leads to decreased production of sex hormone-binding globulin (SHBG) in the liver. As a consequence of lower SHBG concentration, a higher amount of bioactive androgens is found in the blood of PCOS individuals [12]. Therefore, it could be stated that hyperandrogenaemia and its consequences are a classic model of a vicious circle.

Finally, it should be mentioned that abnormally high secretion of androgens is related not only to metabolic and endocrine complications but also could independently aggravate the development of hypertension, atherosclerosis, and cardiac hypertrophy and enhance the risk of cardiovascular disease and coronary heart disease [14].

Another factor that plays a key role in the pathogenesis of PCOS is insulin resistance coexisting with hyperinsulinaemia. The mechanisms in which insulin disturbances exert their negative role in PCOS are very similar to those of androgens. Peripheral hyperinsulinaemia related to insulin resistance has multidirectional unfavourable central effects on the hypothalamus and pituitary. In detail, insulin stimulates GnRH as well as LH pulse secretion by changing their amplitude and frequency [11]. The indirect effect of hyperinsulinaemia is that it increases GnRH neuron activity [15]. Moreover, elevated insulin concentration stimulates insulin receptors in the pituitary gland, resulting in the release of LH. It has also been suggested that insulin could change pituitary gonadotropin sensitivity to GnRH [15]. The above-mentioned disturbances result in preferential LH secretion from the pituitary gland that leads to ovarian hyperandrogenism and ovulatory dysfunction.

Insulin resistance is defined as insufficient tissue receptor response to insulin [16]. However, not all organs remain insensitive. In obesity as well as in PCOS, adrenals and ovaries have preserved responses to insulin while other organs and tissues including skeletal muscles, adipose tissue, and liver are insulin resistant [16]. This phenomenon has negative consequences in the form of increased androgen production. In detail, in the ovaries insulin influences enzymes that promote steroidogenesis. Furthermore, hyperinsulinaemia enhances LH-binding sites in thecal cells and increases the androgen-producing response to LH [13]. Not surprisingly, high insulin levels have a direct negative impact on ovary function. Similarly to androgens, insulin in excess possesses the ability to stop follicle growth and maturation. In addition, hyperinsulinaemia by affecting insulin-like growth factor 1 (IGF-1) binding protein synthesis in the liver is responsible for enhanced IGF-1 bio-availability. In turn, increased IGF-1 concentration stimulates androgen synthesis in thecal cells, accelerates granulosa cell apoptosis, and inhibits folliculogenesis [6, 9, 17]. It should not be forgotten that insulin also affects SHBG synthesis, and the correlation between these 2 compounds is negative. Therefore, in the course of PCOS hyperinsulinaemia, lowering the SHBG concentration leads to an increase in free testosterone levels with all known consequences [6]. Finally, it is widely accepted that insulin influences adipose

tissue. It can stimulate adipogenesis and lipogenesis as well as inhibit lipolysis [18]. Thus, insulin anomalies are linked to increased adiposity, especially in visceral locations. As a factor affecting adipose tissue activity, insulin also plays a role in the deregulation of adipokine secretion [6]. Likewise, hyperinsulinaemia can intensify low-grade inflammation connected with the presence of adipose tissue [6]. Of note, although the majority of women suffering from PCOS are overweight or obese, which could explain insulin resistance, it is likely that all women with PCOS, whether obese or lean, have reduced insulin sensitivity [7]. This hypothesis has been confirmed in a systematic review indicating that PCOS individuals have a 27% reduction in insulin sensitivity compared to body mass index (BMI)- and age-matched controls [19]. Not surprisingly, hyperinsulinaemia and insulin resistance are closely related to a higher risk of metabolic syndrome and cardiovascular complications in women with PCOS.

Adiposity and PCOS

Obesity is a common feature of PCOS. However, it has been reported that also lean women with this endocrinopathy, whose BMI is within the normal range, may present alteration in regional fat distribution due to hyperandrogenaemia [20, 21].

The relationship between the development of PCOS and obesity is bilateral. On the one hand, weight gain and adiposity may contribute to PCOS, while on the other, disturbances found in this syndrome drive further weight gain [22]. It is believed that PCOS individuals have a higher amount of visceral adipose tissue. However, findings based on the magnetic resonance imaging (MRI) examination suggest that women with PCOS manifest global adiposity, rather than a dominance of visceral fat [23].

Unsurprisingly, adiposity in women with PCOS promotes metabolic dysfunction, including insulin resistance. The role of IR and hyperinsulinaemia as important pathological factors in PCOS has been comprehensively discussed above. Hence, obesity is another mediator of reproductive impairment and hyperandrogenaemia. The role of obesity in the pathomechanism of PCOS is confirmed by the findings of weight loss in obese and overweight women with PCOS that resulted in improvement of insulin sensitivity and serum insulin levels, which could serve as an equivalent of the favourable impact on metabolic health. Additionally, amelioration of reproductive functions (including restoration of ovulation, menstrual cyclicity, and fertility) and hyperandrogenic features were also achieved [24].

Furthermore, a wide spectrum of obesity-related mechanisms leads to the development and intensifica-

tion of disorders observed in the course of PCOS. First of all, adipose tissue can transform steroid hormones. Indeed, due to adipose-derived enzyme up-regulation, the conversion from testosterone into oestrogens, androstenedione into testosterone, testosterone into dihydrotestosterone, and estrone into oestradiol occurs [6]. These enzyme activities result in aggravated hyperandrogenism and hyperoestrogenism, which in turn harm the pathologies seen in PCOS. Moreover, conversion of cortisone to active cortisol takes also place in adipose tissue, especially visceral tissue. Relative hypercortisolaemia may worsen the metabolic status and intensify insulin-related disorders [6].

The next important issue concerns inappropriate adipokine secretion in overweight or obese patients. Interestingly, hyperandrogenism in PCOS drives dysfunctional adipocyte secretion of potentially harmful adipokines [25]. Adiponectin, one of the adipose tissue-derived compounds, plays a positive role in carbohydrate metabolism and many endocrine mechanisms. Its concentration is inversely proportional to the amount of adipose tissue. Notably, results from 2 meta-analyses of studies on PCOS subjects revealed that serum adiponectin levels are lower in women with PCOS compared with BMI-adjusted control women, possibly contributing to insulin resistance and further enhancement of ovarian androgen production [26, 27]. Under physiological conditions, adiponectin is found to inhibit androgen synthesis in theca cells, trigger oestradiol secretion in granulosa cells, and play a role in ovulation. It has also been reported that this adipokine decreases GnRH activity and reduces LH secretion from the pituitary [28]. Therefore, decreased adiponectin concentration has a negative impact on PCOS. Obesity is also connected with enhanced secretion of leptin. High leptin levels influence aromatase activity in granulosa cells and that way interrupt androgens to oestrogens conversion [9]. Possibly, hyperleptinaemia is also related to the absence of folliculogenesis [28].

Underestimated complications of obesity, which may also aggravate the disorders present in PCOS, include oxidative stress and chronic low-grade inflammation. Oxidative stress is defined as an imbalance between pro-oxidants and antioxidants. The oxidative molecules may interact with ovary functions, including steroidogenesis. They also influence different mechanisms like signalling pathways, cell growth, and differentiation [6, 29]. A growing body of data from the literature shows that PCOS individuals have increased oxidative stress expression. Consequently, the overproduction of oxidative compounds results in the presence of damaged lipids, proteins, and deoxyribonucleic acid (DNA). In addition, oxidative stress affects the production of pro-inflammatory cytokines

and is involved in an intensification of the inflammatory pathways. Finally, an imbalance between pro-oxidants and antioxidants causes inhibition of the insulin signalling pathway that intensifies insulin resistance. It should also be emphasized that oxidative stress possesses a role in increasing mature adipocyte size and stimulating pre-adipocyte proliferation [6, 29]. Consequently, this process contributes to an increase in adiposity.

It is widely accepted that low-grade chronic inflammation accompanies obesity. Inflammatory markers like pro-inflammatory cytokines, higher levels of white blood cells, or c-reactive protein are also commonly found in the peripheral blood of PCOS patients [6]. Chronic inflammation contributes to the deregulation of ovary function. In detail, pro-inflammatory compounds may interfere with the insulin signalling pathways worsening insulin resistance. Moreover, inflammation may stimulate androgen production [29]. Pro-inflammatory cytokines are believed to prompt theca cell proliferation, induce ovarian fibrosis, and disturb follicular formation. Furthermore, they might also reduce the activity of FSH and LH receptors in ovaries [6]. Thus, inhibition of follicular development and ovulation may occur in the course of obesity-related inflammation.

In addition to the issues described above, women with PCOS may present different obesity-related comorbidities including diabetes, cardiovascular diseases (e.g. hypertension, dyslipidaemia, atherosclerosis, venous thromboembolism), non-alcoholic fatty liver disease, obstructive sleep apnoea, susceptibility to mental health problems, and others [30–32]. Hence, it is of high importance to maintain normal weight with adequate amounts of visceral adipose tissue in patients with PCOS.

Therapeutic approaches to obesity in the course of PCOS

Very recently a systematic review and meta-analysis on the effectiveness of lifestyle modification in PCOS patients with obesity has been published. The results indicate a beneficial role of healthy lifestyle modifications in the course of this particular endocrinopathy. The authors indicated a significant improvement in reproductive function in the studied group compared to the controls. Moreover, a combination of diet and exercise had better effects on metabolic and androgenic parameters than monotherapy. In addition, moderate weight loss by a minimum of 5% of primary body weight was effective in improving fasting insulin levels that served as the metabolic index. The BMI and body weight of the intervention group were markedly lower than those of the controls [33]. Thus, it is important to recommend dietary interventions to reduce caloric in-

take as well as regular physical activity as the primary treatment for weight management in obese women with PCOS.

Besides necessary lifestyle interventions, pharmacological therapies should also be considered in this group of patients, to interrupt the vicious circle of obesity-insulin resistance-hyperandrogenaemia. Therefore, possible treatment methods will be discussed below.

Metformin is a biguanide that is an insulin-sensitizing agent. It is commonly used in the treatment of PCOS, although in PCOS metformin is prescribed off-label. Nevertheless, metformin is effective in restoring insulin sensitivity in the peripheral tissues ameliorating glucose homeostasis, thus preventing T2DM, and improving lipid profiles in women with PCOS. Studies also indicated a significant decrease in BMI independent of lifestyle modification, reduction in androgen levels, and effectiveness in anovulatory infertility [34–36].

Another insulin-sensitizing agent that could potentially be used to treat PCOS is a group of thiazolidinediones — peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ) agonists. Amongst patients with this syndrome thiazolidinediones positively affect insulin resistance, hyperandrogenaemia, and ovulatory dysfunction. In addition, it has been reported that treatment with pioglitazone, one of the thiazolidinediones, resulted in a marked decrease in fasting serum insulin and free androgen index. Moreover, SHBG levels were increased [36]. Even though a meta-analysis comparing the effect of metformin and pioglitazone revealed a significant improvement in ovulation and menstrual cycle in the pioglitazone group, there was an increase in BMI in this group, probably due to fluid retention [37]. These results are in concordance with findings of a recently published meta-analysis by Abdall et al. These authors confirmed a weight gain in the PCOS patients treated with thiazolidinediones in comparison to the placebo or metformin group [38]. Therefore, thiazolidinediones should not be used as a treatment method in obese individuals with PCOS.

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, named gliptins, are oral antihyperglycaemic compounds registered for the treatment of T2DM. However, animal studies indicate potential benefits of gliptins in PCOS. In the rat model of PCOS, sitagliptin reduced fasting blood glucose, lowered androgen levels, and improved ovarian fibrosis [39]. However, further studies are needed to evaluate the possibilities of treatment with the use of gliptins in PCOS women.

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT-2) are also used in the management of T2DM. Based on data from studies in patients with T2DM indicating a reduction in fat mass, preliminary studies involving

PCOS patients were performed [36]. In a 12-week study of empagliflozin versus metformin in obese women with PCOS, it was found that the empagliflozin group showed significant amelioration of anthropometric parameters and body composition, but unfortunately without changes in metabolic parameters [40].

Orlistat is a lipase inhibitor used for obesity treatment. It decreases the hydrolysis of triglyceride and reduces the absorption of dietary fat. Several studies indicated that, in comparison to metformin, treatment with orlistat in PCOS women resulted in a significant weight reduction, BMI, and waist circumference as well as in amelioration of lipid profiles, insulin resistance parameters, and androgen levels [36]. However, orlistat has significant side effects and is often poorly tolerated.

The combination of bupropion and naltrexone is an effective weight-loss medication. However, there are no data concerning the effects of this treatment on PCOS. Interestingly, in PCOS, monotherapy with naltrexone for 6 months resulted in a marked decrease in BMI, fasting serum insulin, LH levels, LH/FSH ratio, and testosterone concentration [41]. Therefore, it seems reasonable to introduce research on the efficacy of bupropion/naltrexone treatment of obesity in the PCOS cohort.

Glucagon-like peptide-1 analogues were initially introduced as a treatment for T2DM. To date, this group includes liraglutide, semaglutide, dulaglutide, lixisenatide, and exenatide. It has been observed that GLP-1 analogues significantly reduce body weight, which was also related to the improvement of insulin sensitivity [36]. The mechanisms in which these agents contribute to enhanced insulin sensitivity and amelioration of glucose homeostasis are complex. It has been suggested that GLP-1 agonists may modulate the molecular pathways, including those related to inflammation, oxidative stress, lipid metabolism, beta-cells function, endoplasmic reticulum, and insulin activity [42]. As has already been mentioned, GLP-1 agonists are potent weight-reducing agents. They elicit multidirectional actions leading to a decrease in body weight and include, among others, reduced appetite and delayed gastric emptying [43]. However, only two GLP-1 analogues — liraglutide 3.0 mg daily and semaglutide 2.4 mg daily — fulfilled the requirements of the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) of a minimum 5% of body-weight reduction during one year of therapy and are approved for obesity treatment. In Poland, these 2 medications also have such registration, but at the moment of writing this article liraglutide 3.0 is the only available drug. Nevertheless, growing data from the literature indicate a positive role of GLP-1, mainly liraglutide, in the treatment of obesity and obesity-related complication in patients with PCOS [36].

Bariatric surgery is an invasive method of treatment for morbidly obese patients. It may be an option for women with PCOS and severe obesity (BMI ≥ 40 kg/m² or ≥ 35 kg/m² with a high-risk obesity complication) if standard weight-loss strategies have failed [44]. As a result of the surgery, the following achievements are expected: weight loss, improvement in metabolic abnormalities, and amelioration of insulin resistance. In the literature, there is a small group of studies referring to obese PCOS subjects who underwent bariatric procedures. However, very recently published data indicate improvement in the parameters of insulin resistance, hirsutism, and androgen profile as well recovery of menstrual cycles [44]. Nonetheless, bariatric surgery is associated with a high risk of complications both perioperative and postoperative, but it still could be a longer-term therapeutic option in selected cases.

GLP-1 analogues in the treatment of obese women with PCOS

Glucagon-like peptide 1 is mostly produced and secreted by intestinal enteroendocrine cells. It was first isolated in 1986 from the gut [45]. The first studies indicated that GLP-1 stimulated insulin production and inhibited glucagon secretion. Subsequent data showed an inhibitory effect on appetite and food intake. The GLP-1 receptors were found on pancreatic beta cells, in the regions of the hypothalamus involved in the regulation of appetite, satiety, food/energy intake, and energy expenditure, as well as in adipocytes and the reproductive system [46, 47].

Interestingly, GLP-1 seems to modulate the activity of hypothalamic GnRH neurons. Moreover, the influence of GLP-1 at the level of the pituitary is indirect as it is predominantly mediates through hypothalamic stimulation of GnRH release [48].

The primary indication for GLP-1 analogues has been type 2 diabetes. Currently, selected GLP-1 analogues find registered indications for use in the treatment of obesity. There is also an increasing amount of research on the potential benefits of GLP-1 analogues in overweight/obese patients with PCOS. However, there may be a problem with the research methodology due to the heterogeneity of the study groups, especially when the results are compared. Nonetheless, there have been enough studies and meta-analyses published over the last decade to indicate the possible pros and cons of GLP-1 analogue use in overweight/obese individuals suffering from PCOS.

One of the first meta-analyses of the role of GLP-1 analogues in PCOS was published in 2016 by Niafar et al. The authors included 7 studies in which obese PCOS subjects were treated with liraglutide for a lim-

ited period of 3 months. This short time intervention resulted only in a drop in BMI and serum testosterone. Other variables including waist circumference, fasting insulin levels, insulin resistance index (HOMA-IR), and SHBG did not change significantly [49]. Of note, the first studies included in this meta-analysis had limitations in terms of small group sizes, a relatively low dose of GLP-1 (mostly 1.2 mg of liraglutide once daily), and a short intervention time.

A comparison between GLP-1 (liraglutide or exenatide) treatment and the use of metformin in a cohort of PCOS patients was presented in the study by Han et al. This meta-analysis indicated that GLP-1 analogues had the same therapeutic effect as metformin in decreasing testosterone or free androgen index. Moreover, there were no marked differences between the studied group when the following parameters were compared: improvement of menstrual frequency, SHBG, androstenedione, LH, lipid profile, fasting blood glucose, fasting insulin, blood pressure, and Ferriman-Gallwey scores. By contrast, the use of liraglutide or exenatide had an advantage over metformin in terms of improving insulin resistance, reducing BMI, and decreasing abdominal circumferences [50].

The question had been raised whether the combination of GLP-1 analogue and metformin would result in intensifying beneficial results in overweight/obese women with PCOS. The answer came from a recently published meta-analysis by Lyu et al. and separately from the Ma et al.

Both groups compared the effects of GLP-1 (exenatide or liraglutide) alone versus metformin, and the combination therapy of GLP-1 with metformin versus metformin. Data from the study by Lyu et al. confirmed that the anti-obesity effect of GLP-1 analogue alone or combined with metformin was superior to metformin alone in terms of reduction of weight, waist circumference, and BMI [51]. In turn, Ma et al. presented extended results. In concordance with the findings of Liu et al. GLP-1 analogue exhibited a greater efficiency in reduction of body mass and decrease of abdominal girth than metformin. Moreover, treatment with GLP-1 analogue resulted in improvement of the HOMA-IR parameter. Furthermore, the comparison between combination therapy and GLP-1 alone failed to find any significant differences in menstrual frequency, total testosterone, BMI, and HOMA-IR [52].

Noticeably, infertility amongst women with PCOS is an essential problem. Results from the animal PCOS model suggest that treatment with GLP-1 analogues may have a positive impact on infertility treatment. Indeed, in the rat model, administration of exenatide resulted in an increased number of granulosa cell layers, a thinner theca cell layer, more corpora lutea, and de-

creased dilated follicles, suggesting that GLP-1 was able to reverse the polycystic ovary morphology [53]. In addition, it has been speculated that PCOS is linked to endometrial abnormalities related to steroid hormone action, insulin resistance, and inflammation that may result in implantation failure and defective implantation. Most markers of endometrial dysfunction in PCOS are linked to steroid hormone action, glucose metabolism, insulin resistance, endometrial receptivity/decidualization, and inflammation [54]. Data obtained from the diabetes animal model can be at least partially transferred to the studies on PCOS because those 2 diseases share common features. In the study by Artunc-Ulkumen et al., the use of exenatide in diabetic rats resulted in an improvement of histological degeneration and stromal fibrosis in the ovaries, a decrease in inflammatory and oxidative stress markers, and an increase in serum AMH level, as well as a decrease in histological degeneration and fibrosis in the endometrium as an effect of reduced inflammation and oxidative stress [55]. In addition, a clinical study with the use of liraglutide for 26 weeks in obese human PCOS subjects revealed ovarian volume reduction versus placebo [56].

The impact of GLP-1 treatment on pregnancy rates has also been evaluated. Salamun et al., in their pilot study involving 28 women with obesity and PCOS, assessed whether the addition of low-dose liraglutide (1.2 mg daily) to metformin would increase the pregnancy rate. They found that a combination of liraglutide and metformin in the preconception period was superior to metformin alone, despite comparable weight reduction in both groups, in increasing *in vitro* fertilization pregnancy rates (85.7% vs. 28.6% per embryo transfer, respectively), as well as cumulative pregnancy rate for 12 months including spontaneous pregnancies after treatment in women who had previously been resistant to lifestyle modification and first-line reproductive treatment (69% vs. 36%, respectively) [48]. The results concerning the natural pregnancy rate are in concordance with the observation from a study by Liu et al, who investigated 176 overweight or obese women with PCOS who were randomly assigned to the exenatide or metformin group. The treatment was performed for either exenatide 10 µg twice daily or metformin 1000 mg twice daily for the first 12 weeks. Then all patients were given metformin alone for another 12 weeks. The authors observed that during the second 12 weeks the rate of natural pregnancy of exenatide-treated patients was markedly higher than that of metformin-treated patients (43.60% vs. 18.70%) [57]. Thus, therapy with GLP-1 analogues may be useful in assisted reproductive techniques, especially in patients who are poor responders to the first-line procedures. In addition, women with PCOS who are

overweight/obese have higher risks during controlled ovarian stimulation and throughout pregnancy, which can be minimized by a pre-treatment resulting in reduced body weight [24].

The above data unequivocally prove the validity of the use of GLP-1 analogues in the treatment of overweight/obese patients with PCOS. However, it should be emphasized that GLP-1 analogues, despite their effects on insulin resistance and hyperandrogenism, should not be used as therapeutic agents for PCOS not coexisting with adiposity. Furthermore, based on the current registrations and evidence-based data, the only recommended GLP-1 analogue for obese PCOS subjects is liraglutide. Although semaglutide is registered for obesity treatment, no clinical studies confirm its benefits in the therapy of PCOS. Finally, exenatide exerting similar properties to liraglutide in obesity concomitant with PCOS is registered to treat diabetes mellitus only.

Conclusions

Undoubtedly, obesity is involved in exacerbating the negative effects of insulin resistance, hyperinsulinaemia, and hyperandrogenaemia in the course of PCOS. Therefore, it is essential to maintain normal weight or effectively treat overweight/obesity in patients suffering from the consequences of this syndrome. As well as diet and lifestyle interventions, an appropriate pharmacological or surgical therapy should be individually selected for patients. GLP-1 analogue treatment is a new therapeutic opportunity for weight loss and the achievement of a wide range of benefits for obese women with PCOS.

Acknowledgments

ABB is the only author of this review.

Financial support and conflict of interest

None declared.

References

- Rodriguez-Pacheco E, Martinez-Fuentes AJ, Tovar S, et al. Regulation of pituitary cell function by adiponectin. *Endocrinology*. 2007; 148(1): 401–410, doi: [10.1210/en.2006-1019](https://doi.org/10.1210/en.2006-1019), indexed in Pubmed: [17038552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17038552/).
- Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012; 27(10): 3067–3073, doi: [10.1093/humrep/des232](https://doi.org/10.1093/humrep/des232), indexed in Pubmed: [22777527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22777527/).
- Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab*. 2020; 35: 100937, doi: [10.1016/j.molmet.2020.01.001](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.01.001), indexed in Pubmed: [32244180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244180/).
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004; 19(1): 41–47, doi: [10.1093/humrep/deh098](https://doi.org/10.1093/humrep/deh098), indexed in Pubmed: [14688154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14688154/).
- Palomba S. Is fertility reduced in ovulatory women with polycystic ovary syndrome? An opinion paper. *Hum Reprod*. 2021; 36(9): 2421–2428, doi: [10.1093/humrep/deab181](https://doi.org/10.1093/humrep/deab181), indexed in Pubmed: [34333641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34333641/).

6. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(2), doi: [10.3390/ijms23020583](https://doi.org/10.3390/ijms23020583), indexed in Pubmed: [35054768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35054768/).
7. Parker J, O'Brien C, Hawrelak J, et al. Polycystic Ovary Syndrome: An Evolutionary Adaptation to Lifestyle and the Environment. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(3), doi: [10.3390/ijerph19031336](https://doi.org/10.3390/ijerph19031336), indexed in Pubmed: [35162359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35162359/).
8. Livadas S, Anagnostis P, Bosdou JK, et al. Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus: A state-of-the-art review. *World J Diabetes.* 2022; 13(1): 5–26, doi: [10.4239/wjcd.v13.i1.5](https://doi.org/10.4239/wjcd.v13.i1.5), indexed in Pubmed: [35070056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35070056/).
9. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, et al. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020; 502: 214–221, doi: [10.1016/j.cca.2019.11.003](https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003), indexed in Pubmed: [31733195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733195/).
10. Rana MN, Neeland IJ. Adipose Tissue Inflammation and Cardiovascular Disease: An Update. *Curr Diab Rep.* 2022; 22(1): 27–37, doi: [10.1007/s11892-021-01446-9](https://doi.org/10.1007/s11892-021-01446-9), indexed in Pubmed: [35179694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179694/).
11. Li Y, Chen C, Ma Y, et al. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sci.* 2019; 228: 167–175, doi: [10.1016/j.lfs.2019.04.046](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.046), indexed in Pubmed: [31029778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029778/).
12. Dewailly D, Barbotin AL, Dumont A, et al. Role of Anti-Müllerian Hormone in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 641, doi: [10.3389/fendo.2020.00641](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00641), indexed in Pubmed: [33013710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33013710/).
13. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016; 37(5): 467–520, doi: [10.1210/er.2015-1104](https://doi.org/10.1210/er.2015-1104), indexed in Pubmed: [27459230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27459230/).
14. Ye W, Xie T, Song Y, et al. The role of androgen and its related signals in PCOS. *J Cell Mol Med.* 2021; 25(4): 1825–1837, doi: [10.1111/jcmm.16205](https://doi.org/10.1111/jcmm.16205), indexed in Pubmed: [33369146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369146/).
15. Baskind NE, Balen AH. Hypothalamic-pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016; 37: 80–97, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2016.03.005](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.03.005), indexed in Pubmed: [27137106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27137106/).
16. Greenwood EA, Huddleston HG. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: concept versus cutoff. *Fertil Steril.* 2019; 112(5): 827–828, doi: [10.1016/j.fertnstert.2019.08.100](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.100), indexed in Pubmed: [31731944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731944/).
17. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017; 88(6): 371–395, doi: [10.1159/000479371](https://doi.org/10.1159/000479371), indexed in Pubmed: [29156452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156452/).
18. Shang Y, Zhou H, Hu M, et al. Effect of Diet on Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(10), doi: [10.1210/clinem/dgaa425](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa425), indexed in Pubmed: [32621748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32621748/).
19. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod.* 2016; 31(11): 2619–2631, doi: [10.1093/humrep/dew243](https://doi.org/10.1093/humrep/dew243), indexed in Pubmed: [27907900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27907900/).
20. Svendsen PE, Nilas L, Nørgaard K, et al. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008; 23(9): 2113–2121, doi: [10.1093/humrep/den211](https://doi.org/10.1093/humrep/den211), indexed in Pubmed: [18556679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18556679/).
21. Kempegowda P, Melson E, Manolopoulos KN, et al. Implicating androgen excess in propagating metabolic disease in polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020; 11: 2042018820934319, doi: [10.1177/2042018820934319](https://doi.org/10.1177/2042018820934319), indexed in Pubmed: [32637065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32637065/).
22. Barber TM, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021; 95(4): 531–541, doi: [10.1111/cen.14421](https://doi.org/10.1111/cen.14421), indexed in Pubmed: [33460482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460482/).
23. Barber TM, Golding SJ, Alvey C, et al. Global adiposity rather than abnormal regional fat distribution characterizes women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(3): 999–1004, doi: [10.1210/jc.2007-2117](https://doi.org/10.1210/jc.2007-2117), indexed in Pubmed: [18089693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18089693/).
24. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(8), doi: [10.1210/clinem/dgaa285](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa285), indexed in Pubmed: [32442310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32442310/).
25. de Medeiros SF, Rodgers RJ, Norman RJ. Adipocyte and steroidogenic cell cross-talk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2021; 27(4): 771–796, doi: [10.1093/humupd/dmab004](https://doi.org/10.1093/humupd/dmab004), indexed in Pubmed: [33764457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764457/).
26. Lin K, Sun X, Wang X, et al. Circulating Adipokine Levels in Nonobese Women With Polycystic Ovary Syndrome and in Nonobese Control Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 537809, doi: [10.3389/fendo.2020.537809](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.537809), indexed in Pubmed: [33488512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33488512/).
27. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009; 15(3): 297–307, doi: [10.1093/humupd/dmp006](https://doi.org/10.1093/humupd/dmp006), indexed in Pubmed: [19261627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19261627/).
28. Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, et al. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296(3): 405–419, doi: [10.1007/s00404-017-4429-2](https://doi.org/10.1007/s00404-017-4429-2), indexed in Pubmed: [28643028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643028/).
29. Mancini A, Bruno C, Vergani E, et al. Oxidative Stress and Low-Grade Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Controversies and New Insights. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4), doi: [10.3390/ijms22041667](https://doi.org/10.3390/ijms22041667), indexed in Pubmed: [33562271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33562271/).
30. Allen LA, Shrikrishnapalasuriyar N, Rees DA. Long-term health outcomes in young women with polycystic ovary syndrome: A narrative review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/cen.14609](https://doi.org/10.1111/cen.14609), indexed in Pubmed: [34617616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34617616/).
31. Sam S, Tasali E. Role of obstructive sleep apnea in metabolic risk in PCOS. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2021; 17: 46–51, doi: [10.1016/j.coemr.2021.01.002](https://doi.org/10.1016/j.coemr.2021.01.002), indexed in Pubmed: [34368492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34368492/).
32. Cooney LG, Dokras A. Cardiometabolic Risk in Polycystic Ovary Syndrome: Current Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021; 50(1): 83–95, doi: [10.1016/j.ecl.2020.11.001](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.11.001), indexed in Pubmed: [33518188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33518188/).
33. Kim CH, Lee SH. Effectiveness of Lifestyle Modification in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel).* 2022; 12(2), doi: [10.3390/life12020308](https://doi.org/10.3390/life12020308), indexed in Pubmed: [35207595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35207595/).
34. Bjekić-Macut J, Vukašin T, Velija-Ašimi Z, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Contemporary Clinical Approach. *Curr Pharm Des.* 2021; 27(36): 3812–3820, doi: [10.2174/1381612827666210119104721](https://doi.org/10.2174/1381612827666210119104721), indexed in Pubmed: [33463457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33463457/).
35. Rashid R, Mir SA, Kareem O, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022; 61(1): 40–50, doi: [10.1016/j.tjog.2021.11.009](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.11.009), indexed in Pubmed: [35181044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35181044/).
36. Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, et al. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020; 11: 2042018820938305, doi: [10.1177/2042018820938305](https://doi.org/10.1177/2042018820938305), indexed in Pubmed: [32670541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32670541/).
37. Xu Y, Wu Y, Huang Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296(4): 661–677, doi: [10.1007/s00404-017-4480-z](https://doi.org/10.1007/s00404-017-4480-z), indexed in Pubmed: [28770353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770353/).
38. Abdalla MA, Shah N, Deshmukh H, et al. Impact of pharmacological interventions on anthropometric indices in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/cen.14663](https://doi.org/10.1111/cen.14663), indexed in Pubmed: [34918367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34918367/).
39. Wang F, Zhang ZF, He YR, et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on transforming growth factor- β 1 signal transduction pathways in the ovarian fibrosis of polycystic ovary syndrome rats. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019; 45(3): 600–608, doi: [10.1111/jog.13847](https://doi.org/10.1111/jog.13847), indexed in Pubmed: [30515927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515927/).
40. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, et al. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 90(6): 805–813, doi: [10.1111/cen.13968](https://doi.org/10.1111/cen.13968), indexed in Pubmed: [30866088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866088/).
41. Ahmed MI, Duleba AJ, El Shahat O, et al. Naltrexone treatment in clomiphene resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008; 23(11): 2564–2569, doi: [10.1093/humrep/den273](https://doi.org/10.1093/humrep/den273), indexed in Pubmed: [18641399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18641399/).
42. Yarıbeygi H, Sathyapalan T, Sahebkar A. Molecular mechanisms by which GLP-1 RA and DPP-4i induce insulin sensitivity. *Life Sci.* 2019; 234: 116776, doi: [10.1016/j.lfs.2019.116776](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116776), indexed in Pubmed: [31425698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31425698/).
43. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022; 57: 101351, doi: [10.1016/j.molmet.2021.101351](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101351), indexed in Pubmed: [34626851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34626851/).
44. Hazlehurst JM, Singh P, Bhogal G, et al. How to manage weight loss in women with obesity and PCOS seeking fertility? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/cen.14726](https://doi.org/10.1111/cen.14726), indexed in Pubmed: [35319122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35319122/).
45. Holst JJ. From the Incretin Concept and the Discovery of GLP-1 to Today's Diabetes Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 260, doi: [10.3389/fendo.2019.00260](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00260), indexed in Pubmed: [31080438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31080438/).
46. Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 721135, doi: [10.3389/fendo.2021.721135](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.721135), indexed in Pubmed: [34497589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34497589/).
47. Jensterle M, Janez A, Fliers E, et al. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. *Hum Reprod Update.* 2019; 25(4): 504–517, doi: [10.1093/humupd/dmz019](https://doi.org/10.1093/humupd/dmz019), indexed in Pubmed: [31260047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31260047/).
48. Salamun V, Jensterle M, Janez A, et al. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line re-

- productive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179(1): 1–11, doi: [10.1530/EJE-18-0175](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0175), indexed in Pubmed: [29703793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29703793/).
49. Niafar M, Pourafkari L, Porhomayon J, et al. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293(3): 509–515, doi: [10.1007/s00404-015-3976-7](https://doi.org/10.1007/s00404-015-3976-7), indexed in Pubmed: [26660657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26660657/).
 50. Han Yi, 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, doi: [10.1016/j.rbmo.2019.04.017](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.017), indexed in Pubmed: [31229399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31229399/).
 51. Lyu X, Lyu T, Wang X, et al. The Antiobesity Effect of GLP-1 Receptor Agonists Alone or in Combination with Metformin in Overweight /Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol.* 2021; 2021: 6616693, doi: [10.1155/2021/6616693](https://doi.org/10.1155/2021/6616693), indexed in Pubmed: [33679973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679973/).
 52. Ma R, Ding X, Wang Y, et al. The therapeutic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and metformin on polycystic ovary syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(23): e26295, doi: [10.1097/MD.00000000000026295](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026295), indexed in Pubmed: [34115034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115034/).
 53. Tao X, Zhang X, Ge S, et al. Expression of SIRT1 in the ovaries of rats with polycystic ovary syndrome before and after therapeutic intervention with exenatide. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(7): 8276–8283, indexed in Pubmed: [26339397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339397/).
 54. Piltonen TT. Polycystic ovary syndrome: Endometrial markers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016; 37: 66–79, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2016.03.008](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.03.008), indexed in Pubmed: [27156350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156350/).
 55. Artunc-Ulkumen B, Pala HG, Pala EE, et al. Exenatide improves ovarian and endometrial injury and preserves ovarian reserve in streptozocin induced diabetic rats. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(3): 196–201, doi: [10.3109/09513590.2014.975686](https://doi.org/10.3109/09513590.2014.975686), indexed in Pubmed: [25366063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25366063/).
 56. Nylander M, Frössing S, Clausen HV, et al. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reprod Biomed Online.* 2017; 35(1): 121–127, doi: [10.1016/j.rbmo.2017.03.023](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.023), indexed in Pubmed: [28479118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479118/).
 57. Liu X, Zhang Y, Zheng SY, et al. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017; 87(6): 767–774, doi: [10.1111/cen.13454](https://doi.org/10.1111/cen.13454), indexed in Pubmed: [28834553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28834553/).



Terapia otyłości u kobiet z PCOS przy zastosowaniu analogów GLP-1 — korzyści i ograniczenia

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Agnieszka Baranowska-Bik. *Therapy of obesity in women with PCOS using GLP-1 analogues — benefits and limitations*. Endokrynol. Pol. 2022; 73: doi: 10.5603/EPa.2022.0047. Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej.

Agnieszka Baranowska-Bik 

Klinika Endokrynologii CMKP, Szpital Bielański, Warszawa

Streszczenie

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest heterogennym zaburzeniem endokrynologicznym występującym u kobiet w wieku rozrodczym. Częstość występowania waha się od ok. 6% do 20%. PCOS charakteryzuje się spektrum objawów i cech klinicznych, które obejmują dysfunkcję jajników, kliniczny i/lub biochemiczny hiperandrogenizm oraz ultrasonograficzny obraz policystycznych jajników. Otyłość występuje u 40–70% pacjentek z tym zespołem. Nadmiar tkanki tłuszczowej bierze udział w nasilaniu negatywnych skutków insulinooporności, hiperinsulinemii i hiperandrogenemii w przebiegu PCOS. Dlatego tak ważne jest utrzymanie prawidłowej masy ciała lub skuteczne leczenie nadwagi/otyłości u pacjentek cierpiących na tę endokrynopatię. Poza interwencjami w zakresie diety i stylu życia, dla każdej pacjentki należy dobrać odpowiednie leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne. Dane oparte na dowodach jednoznacznie potwierdziły zasadność stosowania analogów peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1) w leczeniu pacjentek z nadwagą/otyłością i PCOS. Efektem terapii GLP-1 jest nie tylko redukcja masy ciała, ale także poprawa wskaźników insulinooporności oraz zmniejszenie hiperandrogenemii. Wydaje się również, że ta metoda leczenia zwiększa wskaźniki ciąży spontanicznych i z in vitro. Dlatego leczenie otyłych kobiet z PCOS przy zastosowaniu GLP-1 jest nową szansą terapeutyczną nie tylko na utratę wagi, ale także na osiągnięcie szerokiego zakresu korzyści. W niniejszym przeglądzie podsumowano i omówiono wyniki dotyczące otyłości i jej związku z hiperandrogenizmem i insulinoopornością w PCOS, ze szczególnym uwzględnieniem farmakologicznego leczenia nadmiernej masy ciała za pomocą analogów GLP-1.

Słowa kluczowe: PCOS; otyłość; insulinooporność; androgeny; analog GLP-1

Wstęp

Zespół policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) jest heterogennym zaburzeniem endokrynologicznym występującym u kobiet w wieku rozrodczym [1]. Częstość występowania PCOS na całym świecie różni się w zależności od przyjętych kryteriów lub pochodzenia etnicznego i waha się od około 6% do 20% [2].

Zespół policystycznych jajników charakteryzuje się spektrum objawów i cech klinicznych, które obejmują dysfunkcję jajników (przewlekły brak jajeczkowania z zaburzeniami cyklu miesięczkowego lub bez), kliniczny i/lub biochemiczny hiperandrogenizm oraz cechy morfologicznie policystycznych jajników widoczne w badaniu ultrasonograficznym [3]. Chociaż istnieje kilka kryteriów diagnostycznych PCOS, najczęściej stosowane są kryteria rotterdamskie. Według nich, PCOS można zdiagnozować po wykluczeniu chorób o podobnych objawach, gdy zostaną stwierdzone dwa z trzech wyżej wymienionych kryteriów [4]. Należy podkreślić, że przebieg kliniczny

tego zespołu różni się w zależności od rodzaju zaburzenia dominującego u pacjentki. Zespół policystycznych jajników jest jedną z najczęstszych przyczyn niepłodności związanej z brakiem owulacji [5]. Wpływ na funkcje rozrodcze w postaci obniżenia płodności/niepłodności i dysfunkcji jajników wynika ze złożonych czynników, do których należą: hiperandrogenizm, nieprawidłowe funkcjonowanie osi podwzgórze–przysadka–gonady (HPG, *hypothalamo-pituitary-gonadal axis*) i zaburzenia profilu metabolicznego. W tej grupie chorych często obserwuje się zaburzenia metaboliczne, takie jak otyłość i insulinooporność (IR, *insulin resistance*). Otyłość występuje u 40–70% pacjentek z tą endokrynopatią [3]. Insulinooporność ściśle wiąże się z PCOS. Co ciekawe, u kobiet z PCOS IR częściowo jest niezależna od otyłości [3]. Kliniczne konsekwencje zaburzeń metabolicznych w tej populacji, często związanych z otyłością i IR, obejmują zwiększone ryzyko wystąpienia stanu przedcukrzycowego, cukrzycy typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) i innych chorób metabolicznych [3, 6].



Agnieszka Baranowska-Bik, Klinika Endokrynologii CMKP, Szpital Bielański, Ceglowska 80, 01-809 Warszawa, tel/faks: (+48) 22 834 31 31; e-mail abaranowska@cmkp.edu.pl

W niniejszym przeglądzie podsumowano i omówiono dane dotyczące otyłości i jej związku z hiperandrogenizmem i insulinoopornością w PCOS, ze szczególnym uwzględnieniem farmakologicznego leczenia otyłości za pomocą analogów peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*).

Etiologia i patofizjologia PCOS

Powszechnie przyjmuje się, że etiologia PCOS jest złożona. Jednak nadal nie ustalono wszystkich czynników leżących u podstaw tego zespołu. Według danych literaturowych etiologia PCOS jest wypadkową interakcji między mechanizmami rozwojowymi, środowiskowymi, genetycznymi i epigenetycznymi [3]. Do pozagenetycznych uwarunkowań, które mogą przyczyniać się do rozwoju PCOS, należą prenatalna ekspozycja na androgeny pochodzące od matki, płodu lub z łożyska, czynniki związane ze stylem życia, w tym zła dieta i brak aktywności fizycznej, substancje chemiczne zaburzające gospodarkę hormonalną (EDC, *endocrine-disrupting chemicals*), zmieniona ekspozycja na światło, zaburzenia snu, podwyższony poziom stresu, zmiany w mikrobiomie przewodu pokarmowego wywołane trybem życia i inne [7]. Liczne dowody wskazują, że genomowe programowanie płodowe szlaków metabolicznych i endokrynnych może zwiększyć podatność na rozwój PCOS po ekspozycji na określone czynniki żywieniowe i środowiskowe. Co ciekawe, istnieje teoria sugerująca, że PCOS jest wynikiem ewolucyjnej adaptacji do stylu życia i środowiska. Bardzo możliwe, że w przeszłości specyficzne cechy (IR, hiperandrogenizm, otyłość i niepłodność) były odpowiedzią metaboliczną na niedobory żywności mającą na celu zwiększenie szans przeżycia [7].

Dotychczas w pełni nie wyjaśniono patofizjologii PCOS [3]. Chociaż konieczne są dalsze badania w celu lepszego zrozumienia wszystkich mechanizmów molekularnych, przyjmuje się, że najważniejszymi czynnikami w rozwoju i utrzymywaniu się zaburzeń metabolicznych i hormonalnych związanych z PCOS są hiperandrogenizm i insulinooporność [8]. Należy wspomnieć, że powyższe zaburzenia są ze sobą powiązane, a ich skutki nakładają się na siebie. Innym ważnym czynnikiem patogennym w rozwoju PCOS jest zaburzenie czynności osi HPG. Duży wpływ na działanie tej osi mają hiperandrogenizm i insulinooporność [8].

Zasadniczo hiperandrogenizm wiąże się z zaburzeniem funkcji rozrodczych oraz homeostazy metabolicznej. U kobiet androgeny są produkowane w jajnikach i korze nadnerczy. W przebiegu PCOS nadmiar androgenów pochodzenia jajnikowego wiąże się z ich nadprodukcją w komórkach tekalnych (osłonki) jajnika spowodowaną podwyższonym stężeniem

hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*), prowadzącym do zwiększonej ekspresji enzymów steroidogenezy, a w konsekwencji nasilonej biosyntezy androgenów [6]. Hiperandrogenemii powoduje również zmniejszenie konwersji androgenów do estrogenów w komórkach ziarnistych będące wynikiem osłabionej aktywności enzymów [6]. Nie można również pominąć zwiększonej produkcji androgenów przez nadnercza w PCOS. Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem hiperandrogenemii pochodzenia nadnerczowego jest nieprawidłowa odpowiedź na stymulację hormonem adrenokortykotropowym (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) i zaburzony metabolizm produktów nadnerczowych [9].

Nadmiar androgenów wpływa w sposób bezpośredni i pośredni na różne narządy. Po pierwsze, wykazano, że w PCOS androgeny zmieniają typ rozmieszczenia tkanki tłuszczowej z kobiecego na męski, z dominującą otyłością brzuszna [6]. W wielu publikacjach wskazuje się, że otyłość brzuszna wiąże się ze zwiększoną ilością tkanki tłuszczowej trzewnej (VAT, *visceral adipose tissue*). Z kolei podwyższony depozyt trzewny silnie wiąże się z zaburzonym profilem wydzielania adipokin, aktywnością prozapalną, hiperinsulinemią i insulinoopornością. Wszystkie te nieprawidłowości mogą skutkować chorobami metabolicznymi (np. T2DM2, dyslipidemia i inne) oraz zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia [10].

W tkance tłuszczowej następuje konwersja testosteronu do estrogenów [6]. W konsekwencji wysokie stężenia estrogenów zaburzają aktywność i pulsacyjne uwalnianie podwzgórzowego hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), co prowadzi do zwiększonego wydzielania LH z przysadki [11]. Na sekrecję LH wpływają również pośrednio androgeny poprzez oddziaływanie na pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego między stężeniami estradiolu i progesteronu a sekrecją GnRH/LH [6].

Wyniki licznych badań potwierdzają negatywny wpływ hiperandrogenemii na czynność jajników poprzez oddziaływanie na folikulogenezę. Podwyższone stężenia androgenów indukują wzrost pęcherzyków preantralnych i zwiększają rekrutację pęcherzyków, co sprzyja wydzielaniu hormonu antymullerowskiego (AMH, *anti-Müllerian hormone*) z komórek warstwy ziarnistej [12]. Ponadto androgeny zwiększają syntezę estrogenów na początku folikulogenezы, co negatywnie wpływa na podwzgórze [13]. Podwyższone stężenie AMH hamuje rozwój pęcherzyków oraz obniża aktywność hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*) i aromatazy, co skutkuje zmniejszoną konwersją jajnikowych androgenów do estrogenów i w efekcie dodatkowo nasila hiperandrogenemii [12]. Mechanizm ten przynajmniej częściowo wyjaśnia

zjawisko podwyższonych stężeń AMH i dużą liczbę wczesnych pęcherzyków antralnych obserwowanych u kobiet z PCOS. Podobnie jak w przypadku AMH, zwiększone stężenia androgenów powodują zahamowanie folikulogenezy i wzmożoną aktywność aromatazy. Zatrzymanie rozwoju dominującego pęcherzyka i brak progesteronu pochodzącego z ciała żółtego nasila zaburzenia w wydzielaniu generatora pulsów GnRH/LH [9].

Warto również zauważyć, że hiperandrogenemia prowadzi do zmniejszenia produkcji globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone-binding globulin*) w wątrobie. Konsekwencją niższego stężenia SHBG jest większe stężenie bioaktywnych androgenów we krwi kobiet z PCOS [12]. Można zatem stwierdzić, że hiperandrogenemia i jej konsekwencje to klasyczny model błędnego koła.

Na koniec należy wspomnieć, że nieprawidłowo wysokie wydzielanie androgenów wiąże się nie tylko z powikłaniami metabolicznymi i endokrynologicznymi, ale może również niezależnie pobudzać rozwój nadciśnienia tętniczego, miażdżycy i przerostu mięśnia sercowego oraz zwiększać ryzyko chorób układu krążenia i choroby wieńcowej [14].

Kolejnym czynnikiem, który odgrywa kluczową rolę w patogenezie PCOS, jest insulinooporność współistniejąca z hiperinsulinemią. Mechanizmy negatywnej roli zaburzeń wydzielania/działania insuliny w PCOS są bardzo podobne do mechanizmów związanych z androgenami. Hiperinsulinemia obwodowa wynikająca z insulinooporności ma wielokierunkowy, niekorzystny ośrodkowy wpływ na podwzgórze i przysadkę mózgową. Insulina stymuluje pulsacyjne wydzielanie GnRH oraz LH poprzez zmianę ich amplitudy i częstotliwości [11]. Pośrednim skutkiem hiperinsulinemii jest zwiększenie aktywności neuronów GnRH-ergicznymi [15]. Ponadto podwyższone stężenie insuliny stymuluje receptory insulinowe w przysadce mózgowej, powodując uwalnianie LH. Sugerowano również, że insulina może zmienić wrażliwość przysadki mózgowej na GnRH [15]. Powyższe zaburzenia skutkują preferencyjnym wydzielaniem LH z przysadki mózgowej, co prowadzi do hiperandrogenizmu jajnikowego i zaburzeń owulacji.

Insulinooporność jest definiowana jako niewystarczająca odpowiedź receptora tkankowego na insulinę [16]. Jednak nie wszystkie narządy stają się niewrażliwe na insulinę. W otyłości, a także w PCOS, nadnercza i jajniki zachowują odpowiedź na insulinę, podczas gdy inne narządy i tkanki, w tym mięśnie szkieletowe, tkanka tłuszczowa i wątroba, są na ten hormon odporne [16]. Zjawisko to ma negatywne konsekwencje w postaci zwiększonej produkcji androgenów. Dokładniej, w jajnikach insulina wpływa na enzymy promujące steroidogenezę. Ponadto

hiperinsulinemia wzmacnia miejsca wiązania LH w komórkach tekalnych i zwiększa produkcję androgenów w odpowiedzi na LH [13]. Nic dziwnego, że wysokie stężenie insuliny ma bezpośredni negatywny wpływ na czynność jajników. Insulina, podobnie jak androgeny, w nadmiarze hamuje wzrost i dojrzewanie pęcherzyków. Ponadto hiperinsulinemia, wpływając na syntezę białek wiążących insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) w wątrobie, powoduje zwiększoną biodostępność IGF-1. Z kolei wyższe stężenie IGF-1 stymuluje syntezę androgenów w komórkach tekalnych, przyspiesza apoptozę komórek ziarnistych i hamuje folikulogenezę [6, 9, 17]. Nie należy zapominać, że insulina wpływa również na syntezę SHBG, a korelacja między tymi dwiema cząsteczkami jest ujemna. Z tego powodu w przebiegu PCOS hiperinsulinemia, poprzez obniżenie stężenia SHBG, prowadzi do wzrostu stężenia wolnego testosteronu ze wszystkimi znanymi konsekwencjami [6]. Powszechnie wiadomo, że insulina wpływa na tkankę tłuszczową. Może stymulować adipogenezę i lipogenezę, a także hamować lipolizę [18]. Zaburzenia wydzielania/działania insuliny przyczyniają się więc do przyrostu tkanki tłuszczowej, zwłaszcza w depozytach trzewnych. Jako czynnik wpływający na aktywność tkanki tłuszczowej, insulina odgrywa również rolę w deregulacji wydzielania adipokin [6]. Hiperinsulinemia może również nasilać stan zapalny o niskim nasileniu związany z obecnością tkanki tłuszczowej [6]. Warto zauważyć, że chociaż większość kobiet z PCOS ma nadwagę lub jest otyła, co może tłumaczyć obecność IR, prawdopodobnie wszystkie kobiety z PCOS, otyłe lub szczupłe, mają zmniejszoną wrażliwość na insulinę [7]. Tę hipotezę potwierdzono w przeglądzie systematycznym, w którym wykazano, że u chorych z PCOS wrażliwość na insulinę była o 27% mniejsza niż w grupie kontrolnej dopasowanej pod względem wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) i wieku [19]. Nic więc dziwnego, że hiperinsulinemia i IR wiążą się ściśle z wyższym ryzykiem zespołu metabolicznego i powikłań sercowo-naczyniowych u kobiet z PCOS.

Otyłość a PCOS

Otyłość jest cechą występującą często u kobiet z PCOS. Jednak, jak wskazują wyniki badań, również szczupłe kobiety z tą endokrynopatią, których BMI mieści się w prawidłowym zakresie, mogą wykazywać zmiany w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej z powodu hiperandrogenemii [20, 21].

Związek między rozwojem PCOS a otyłością jest dwukierunkowy. Z jednej strony przyrost masy ciała i otyłość mogą przyczyniać się do rozwoju PCOS, z drugiej zaś zaburzenia występujące w tym zespole prowa-

dążą do dalszego przybierania na wadze [22]. Uważa się, że kobiety z PCOS mają większą ilość trzewnej tkanki tłuszczowej. Jednak analiza wyników badania rezonansem magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykazała, że u kobiet z PCOS występuje otyłość o charakterze ogólnym, a nie dominacja trzewnej tkanki tłuszczowej [23].

Nie powinno zatem dziwić, że otyłość u kobiet z PCOS sprzyja zaburzeniom metabolicznym, w tym IR. Rola IR i hiperinsulinemii jako ważnych czynników patologicznych w PCOS została wszechstronnie omówiona powyżej. Otyłość jest kolejnym mediatorem zaburzeń funkcji rozrodczych i hiperandrogenemii. Jej rolę w patomechanizmie PCOS potwierdzają wyniki badań, w których utrata masy ciała u kobiet z PCOS z otyłością lub nadwagą skutkowała poprawą wrażliwości na insulinę i zmniejszeniem stężenia insuliny w surowicy, co można uznać za ekwiwalent korzystnego wpływu na profil metaboliczny. Dodatkowo osiągnięto poprawę funkcji rozrodczych (m.in. przywrócenie owulacji, cykli menstruacyjnych i płodności) oraz zmniejszenie objawów androgenicznych [24].

Szerokie spektrum mechanizmów związanych z otyłością prowadzi do rozwoju i nasilenia zaburzeń obserwowanych w przebiegu PCOS. Przede wszystkim tkanka tłuszczowa może powodować transformację hormonów steroidowych. W wyniku zwiększenia aktywności enzymów pochodzących z tkanki tłuszczowej zachodzi konwersja z testosteronu do estrogenów, androstendionu do testosteronu, testosteronu do dihydrotestosteronu i estronu do estradiolu [6]. Działanie tych enzymów skutkuje nasileniem hiperandrogenizmu i hiperestrogenizmu, co z kolei prowadzi do wzrostu nieprawidłowości obserwowanych w PCOS. Konwersja kortyzonu do aktywnego kortyzolu następuje również w tkance tłuszczowej, zwłaszcza trzewnej. Względna hiperkortyzolemia może pogorszyć stan metaboliczny i nasilić zaburzenia związane z insuliną [6].

Kolejna ważna kwestia dotyczy nieprawidłowego wydzielania adipokin u pacjentek z nadwagą lub otyłością. Co ciekawe, hiperandrogenizm w PCOS stymuluje nieprawidłowe wydzielanie potencjalnie szkodliwych adipokin przez adipocyty [25]. Adiponektyna, jeden ze związków pochodzących z tkanki tłuszczowej, odgrywa pozytywną rolę w metabolizmie węglowodanów i wielu mechanizmach endokrynych. Stężenie adiponektyny jest odwrotnie proporcjonalne do wartości tkanki tłuszczowej. Warto zauważyć, że wyniki dwóch metaanaliz obejmujących badania u pacjentek z PCOS wykazały, że stężenia adiponektyny w surowicy są niższe u kobiet z PCOS w porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej po skorygowaniu względem BMI, co prawdopodobnie przyczynia się do IR i dalszego zwiększenia produkcji androgenów

w jajnikach [26, 27]. Stwierdzono, że w warunkach fizjologicznych adiponektyna hamuje syntezę androgenów w komórkach tekalnych, indukuje wydzielanie estradiolu w komórkach warstwy ziarnistej i odgrywa rolę w owulacji. Doniesiono również, że adiponektyna zmniejsza aktywność GnRH i wydzielanie LH z przysadki [28]. Z tego powodu zmniejszone stężenie adiponektyny negatywnie wpływa na PCOS. Otyłość wiąże się również ze zwiększonym wydzielaniem leptyny. Wysokie stężenie leptyny wpływa na aktywność aromatazy w komórkach ziarnistych i w ten sposób przerywa konwersję androgenów do estrogenów [9]. Przypuszcza się, że hiperleptynemia wiąże się również z brakiem folikulogenezy [28].

Niedocenianymi powikłaniami otyłości, które mogą również nasilać zaburzenia występujące w PCOS, są stres oksydacyjny i przewlekły stan zapalny o niewielkim nasileniu. Stres oksydacyjny definiuje się jako brak równowagi między prooksydantami i antyoksydantami. Cząsteczki utleniające mogą oddziaływać na czynność jajników, w tym na steroidogenezę. Wpływają również na różne mechanizmy, takie jak szlaki sygnałowe, wzrost komórek i różnicowanie [6, 29]. Coraz liczniejsze dane z piśmiennictwa wskazują, że u kobiet z PCOS stres oksydacyjny jest bardziej nasilony. W konsekwencji nadprodukcja cząsteczek utleniających prowadzi do obecności uszkodzonych lipidów, białek i kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA, *deoxyribonucleic acid*). Dodatkowo stres oksydacyjny wpływa na produkcję cytokin prozapalnych i przyczynia się do zwiększenia aktywności szlaków zapalnych. Wreszcie brak równowagi między prooksydantami i antyoksydantami powoduje zahamowanie szlaku sygnałowego insuliny, co zwiększa IR. Należy również podkreślić, że stres oksydacyjny odgrywa rolę w zwiększaniu rozmiarów dojrzałych adipocytów i stymulowaniu proliferacji preadipocytów [6, 29]. W konsekwencji proces ten prowadzi do zwiększenia otyłości.

Powszechnie przyjmuje się, że otyłości towarzyszy przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu. U kobiet z PCOS często stwierdza się markery stanu zapalnego we krwi obwodowej, takie jak prozapalne cytokiny, zwiększona liczba krwinek białych lub podwyższone stężenia białka C-reaktywnego [6]. Przewlekły stan zapalny przyczynia się do deregulacji czynności jajników. W szczególności czynniki prozapalne mogą zakłócać szlaki sygnałowe insuliny, zwiększając IR. Ponadto stan zapalny może stymulować produkcję androgenów [29]. Uważa się, że cytokiny prozapalne pobudzają proliferację komórek tekalnych, indukują włóknienie jajników i zakłócają tworzenie pęcherzyków. Mogą również zmniejszać aktywność receptorów FSH i LH w jajnikach [6]. A zatem stan zapalny związany z otyłością może hamować rozwój pęcherzyków i owulację.

Oprócz opisanych powyżej problemów u kobiet z PCOS mogą występować różne choroby współistniejące związane z otyłością, w tym cukrzyca, choroby układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, miażdżyca, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa), niealkoholowe stłuszczenie wątroby, obturacyjny bezdech senny, podatność na zaburzenia psychiczne i inne [30–32]. Z tego powodu u pacjentek z PCOS bardzo ważne jest utrzymanie prawidłowej masy ciała i odpowiedniej ilości trzewnej tkanki tłuszczowej.

Metody leczenia otyłości w przebiegu PCOS

Niedawno opublikowano przegląd systematyczny z metaanalizą badań oceniających skuteczność modyfikacji stylu życia u chorych z PCOS i otyłością. Wyniki wskazują na korzystną rolę prozdrowotnych zmian stylu życia w przebiegu tej endokrynopatii. Autorzy stwierdzili znaczną poprawę funkcji rozrodczych w grupie eksperymentalnej w porównaniu z grupą kontrolną. Połączenie diety i ćwiczeń fizycznych miało lepszy wpływ na parametry metaboliczne i stężenia androgenów niż każda z tych metod osobno. Ponadto umiarkowana redukcja masy ciała o co najmniej 5% pierwotnej masy ciała była skuteczna w obniżaniu stężenia insuliny na czczo, które służyło jako wskaźnik metaboliczny. Masa ciała i BMI w grupie, w której zastosowano badaną interwencję, były znacznie niższe niż w grupie kontrolnej [33]. Ważne jest więc, aby otyłym kobietom z PCOS zalecać interwencje dietetyczne w celu zmniejszenia spożycia kalorii, a także regularną aktywność fizyczną jako podstawowe leczenie nadwagi/otyłości.

Oprócz koniecznych zmian stylu życia w tej grupie chorych należy również rozważyć farmakoterapię, aby przerwać błędne koło otyłość–insulinooporność–hiperandrogenemia. Poniżej przedstawiono możliwe metody leczenia farmakologicznego.

Metformina jest lekiem z grupy biguanidów zwiększającym wrażliwość na insulinę. Lek ten jest powszechnie stosowany w leczeniu PCOS, chociaż w takim przypadku jest on przepisywany poza wskazaniami rejestracyjnymi. Niemniej metformina skutecznie przywraca wrażliwość na insulinę w tkankach obwodowych, normalizuje homeostazę glukozy, zapobiegając tym samym T2DM, i poprawia profil lipidowy u kobiet z PCOS. Badania wykazały również znaczne zmniejszenie BMI niezależnie od modyfikacji stylu życia, obniżenie stężenia androgenów i skuteczność w niepłodności bezowulacyjnej [34–36].

Innymi lekami uwrażliwiającymi na insulinę, które mogą być potencjalnie stosowane w leczeniu PCOS, są tiazolidynodiony, czyli agoniści receptora gamma

aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów (PPAR- γ , *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*). U pacjentek z PCOS tiazolidynodiony wpływają na zmniejszenie insulinooporności, hiperandrogenemii i zaburzeń owulacji. Wykazano, że leczenie pioglitazonem, jednym z tiazolidynodionów, powodowało znaczne zmniejszenie stężenia insuliny w surowicy na czczo i współczynnika wolnych androgenów. Zwiększało również stężenie SHBG [36]. Mimo że w metaanalizie porównującej działanie metforminy i pioglitazonu wykazano znaczną poprawę w zakresie owulacji i cyklu miesięczkowego u osób leczonych pioglitazonem, w tej grupie zaobserwowano również zwiększenie BMI — prawdopodobnie z powodu retencji płynów [37]. Wyniki te są zgodne z uzyskanymi w niedawno opublikowanej metaanalizie Abdalla i wsp. Autorzy ci potwierdzili przyrost masy ciała u pacjentek z PCOS leczonych tiazolidynodionami w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo lub metforminę [38]. Z tego powodu tiazolidynodionów nie należy stosować w leczeniu otyłych kobiet z PCOS.

Inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), zwane gliptynami, są doustnymi lekami przeciwhiperglikemicznymi zarejestrowanymi do leczenia T2DM. Jednak w badaniach na zwierzętach wykazano potencjalne korzyści ze stosowania gliptyn w PCOS. W szczurzym modelu PCOS sitagliptyna obniżała stężenie glukozy we krwi na czczo oraz stężenie androgenów, a także zmniejszała zwłóknienie jajników [39]. Potrzebne są jednak dalsze badania, aby ocenić możliwości leczenia gliptynami u kobiet z PCOS.

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors*) są również stosowane w leczeniu T2DM. Opierając się na danych z badań u chorych na T2DM, wskazujących na zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej, przeprowadzono wstępne badania z udziałem pacjentek z PCOS [36]. W 12-tygodniowym badaniu, w którym oceniano empagliflozynę w porównaniu z metforminą u otyłych kobiet z PCOS, stwierdzono znaczną poprawę parametrów antropometrycznych i składu ciała w grupie pacjentek przyjmujących empagliflozynę, niestety nie odnotowano zmian parametrów metabolicznych [40].

Orlistat jest inhibitorem lipazy stosowanym w leczeniu otyłości. Hamuje hydrolizę triglicerydów i zmniejsza wchłanianie tłuszczu z diety. W kilku badaniach wykazano, że w porównaniu z metforminą leczenie orlistatem u kobiet z PCOS skutkowało znacznym zmniejszeniem masy ciała, BMI i obwodu talii, a także poprawą profilu lipidowego, parametrów IR i stężenia androgenów [36]. Lek ten ma jednak istotne działania niepożądane i jest często źle tolerowany.

Skutecznym leczeniem wspomagającym redukcję masy ciała jest skojarzenie bupropionu i naltreksonu.

Nie ma jednak danych dotyczących wpływu tej terapii na PCOS. Co ciekawe, w przypadku PCOS monoterapia naltreksonem przez 6 miesięcy skutkowała wyraźnym zmniejszeniem BMI, stężenia insuliny w surowicy na czczo, stężenia LH, współczynnika LH/FSH oraz stężenia testosteronu [41]. Zasadne wydaje się więc przeprowadzenie badań nad skutecznością leczenia otyłości za pomocą terapii skojarzonej bupropionem i naltreksonem w kohorcie kobiet z PCOS.

Analogi GLP-1 początkowo wprowadzono jako terapię u chorych z T2DM. Obecnie grupa ta obejmuje liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd, liksysenatyd i eksenatyd. Zaobserwowano, że analogi GLP-1 istotnie zmniejszały masę ciała, co wiązało się również z poprawą wrażliwości na insulinę [36]. Mechanizmy, poprzez które leki z tej grupy przyczyniają się do zwiększenia wrażliwości na insulinę i poprawy homeostazy glukozy, są złożone. Sugerowano, że agoniści receptora GLP-1 mogą modulować szlaki molekularne, w tym te związane ze stanem zapalnym, stresem oksydacyjnym, metabolizmem lipidów, czynnością komórek beta, retikulum endoplazmatycznym i aktywnością insuliny [42]. Jak już wspomniano, agoniści receptora GLP-1 są lekami wspomagającymi redukcję masy ciała. Mają wielokierunkowe działania prowadzące do zmniejszenia masy ciała, obejmujące m.in. ograniczenie apetytu oraz opóźnienie opróżniania żołądka [43]. Jednak tylko dwa analogi GLP-1 — liraglutyd w dawce 3,0 mg na dobę i semaglutyd w dawce 2,4 mg na dobę — spełniły wymagania amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) i Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) dotyczące co najmniej 5-procentowej redukcji masy ciała w ciągu jednego roku terapii i są zatwierdzone do leczenia otyłości. W Polsce te dwa leki także mają takie wskazania rejestracyjne, ale w chwili pisania tego artykułu jedynym dostępnym lekiem był liraglutyd 3.0. Coraz więcej danych z piśmiennictwa wskazuje jednak na pozytywną rolę analogów GLP-1, głównie liraglutylu, w leczeniu otyłości i powikłań związanych z otyłością u pacjentek z PCOS [36].

Chirurgia bariatryczna jest inwazyjną metodą leczenia pacjentów z otyłością olbrzymią. Może być opcją dla kobiet z PCOS i ciężką otyłością (BMI ≥ 40 kg/m² lub ≥ 35 kg/m² z dodatkowymi czynnikami ryzyka), jeśli zawiodą standardowe strategie odchudzania [44]. Oczekuje się następujących efektów operacji: utrata masy ciała, poprawa zaburzeń metabolicznych oraz poprawa wrażliwości na insulinę. Dotychczas opublikowano wyniki niewielu badań u otyłych pacjentek z PCOS, które przeszły zabiegi bariatryczne. Dane, które ukazały się niedawno, wskazują na poprawę parametrów insulinooporności, hirsutyzmu i profilu androgenowego oraz przywrócenie cykli menstruacyjnych [44]. Chirurgia

bariatryczna wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań zarówno w okresie okołoperacyjnym, jak i pooperacyjnym, ale w wybranych przypadkach może stanowić długoterminową opcję terapeutyczną.

Analogi GLP-1 w leczeniu otyłych kobiet z PCOS

Peptyd glukagonopodobny 1 jest wytwarzany i wydzielany głównie przez jelitowe komórki enteroendokryne. Peptyd ten wyizolowano z jelit w 1986 roku [45]. W pierwszych badaniach stwierdzono, że GLP-1 stymuluje produkcję insuliny i hamuje wydzielanie glukagonu. W kolejnych badaniach wykazano hamujący wpływ na apetyt i przyjmowanie pokarmu. Receptory GLP-1 znaleziono na komórkach beta trzustki, w obszarach podwzgórza zaangażowanych w regulację apetytu, sytości, poboru pokarmu/energii i wydatkowania energii, a także w adipocytach i układzie rozrodczym [46, 47].

Co ciekawe, GLP-1 wydaje się modulować aktywność neuronów GnRH podwzgórza. Wpływ GLP-1 na poziomie przysadki jest pośredni, ponieważ pośredniczy w nim głównie podwzgórzowa stymulacja uwalniania GnRH [48].

Podstawowym wskazaniem dla analogów GLP-1 była T2DM. Obecnie w przypadku wybranych analogów GLP-1 zarejestrowanym wskazaniem jest również stosowanie w leczeniu otyłości. Istnieje również coraz więcej badań dotyczących potencjalnych korzyści z terapii analogami GLP-1 u pacjentek z nadwagą/otyłością i PCOS. Może jednak pojawić się problem z metodologią badań ze względu na niejednorodność badanych grup, zwłaszcza przy porównywaniu wyników. Niemniej jednak w ciągu ostatniej dekady opublikowano wystarczającą liczbę badań i metaanaliz, aby wskazać możliwe zalety i wady stosowania analogów GLP-1 u kobiet z nadwagą/otyłością, u których występuje PCOS.

Jedną z pierwszych metaanaliz dotyczących roli analogów GLP-1 w PCOS w 2016 roku opublikowali Niafar i wsp. Autorzy włączyli do metaanalizy 7 badań, w których otyłe pacjentki z PCOS leczono liraglutylem przez ograniczony okres 3 miesięcy. Ta krótkotrwała interwencja spowodowała jedynie zmniejszenie BMI i stężenia testosteronu w surowicy. Inne zmienne, w tym obwód talii, stężenie insuliny na czczo, wskaźnik insulinooporności (HOMA-IR) i SHBG nie zmieniły się istotnie [49]. Warto zauważyć, że pierwsze w historii badania uwzględnione w tej metaanalizie miały takie ograniczenia, jak mała liczebność grup, stosunkowo niskie dawki GLP-1 (głównie 1,2 mg liraglutylu raz na dobę) oraz krótki czas interwencji.

Porównanie między leczeniem analogami GLP-1 (liraglutylem lub eksenatylem) a stosowaniem met-

forminy w kohorcie pacjentek z PCOS przedstawiono w badaniu Han i wsp. W tej metaanalizie wykazano, że analogi GLP-1 miały taki sam efekt terapeutyczny jak metformina w obniżaniu stężenia testosteronu lub współczynnika wolnych androgenów. Ponadto nie stwierdzono wyraźnych różnic między grupami, gdy porównano następujące parametry: poprawa częstości miesiączek, stężenie SHBG, androstendionu, LH, profil lipidowy, glikemia na czczo, insulinemia na czczo, ciśnienie tętnicze oraz wyniki w skali Ferrimana-Gallweya. Natomiast stosowanie liraglutynu lub eksenatydu miało przewagę nad metforminą pod względem poprawy wrażliwości na insulinę, zmniejszenia BMI i zmniejszenia obwodu brzucha [50].

Pojawiło się pytanie, czy połączenie analogu GLP-1 z metforminą pozwoli zwiększyć korzyści z leczenia u kobiet z nadwagą/otyłością i PCOS. Odpowiedź pochodzi z niedawno opublikowanej metaanalizy przeprowadzonej przez Lyu i wsp. oraz oddzielnej publikacji Ma i wsp.

Oba zespoły porównały działanie GLP-1 (eksenatydu lub liraglutynu) w monoterapii z leczeniem metforminą oraz terapię skojarzoną GLP-1 plus metformina z monoterapią metforminą. Dane z badania przeprowadzonego przez Lyu i wsp. potwierdziły, że działanie przeciw otyłości samego analogu GLP-1 lub w połączeniu z metforminą przewyższało terapię samą metforminą pod względem utraty masy ciała, zmniejszenia obwodu talii i BMI [51]. Z kolei Ma i wsp. przedstawili rozszerzone wyniki. Badacze ci stwierdzili, że analog GLP-1 wykazywał większą skuteczność w redukcji masy ciała i obwodu brzucha niż metformina, co było zgodne z ustaleniami Lyu i wsp. Ponadto leczenie analogiem GLP-1 spowodowało poprawę parametru HOMA-IR. Porównanie terapii skojarzonej z monoterapią analogiem GLP-1 nie wykazało żadnych istotnych różnic w częstotliwości menstruacji, całkowitym stężeniu testosteronu, BMI ani HOMA-IR [52].

Niepłodność u kobiet z PCOS jest istotnym problemem. Wyniki uzyskane w modelu zwierzęcym PCOS sugerują, że stosowanie analogów GLP-1 może pozytywnie wpływać na leczenie niepłodności. Potwierdzają to badania przeprowadzone na szczurzym modelu PCOS, w których podawanie eksenatydu skutkowało zwiększoną liczbą warstw komórek ziarnistych, cieńszą warstwą komórek osłonki (tekalnych), większą liczbą ciałek żółtych i zmniejszeniem powiększonych pęcherzyków, co sugeruje, że analog GLP-1 może odwrócić policystyczną morfologię jajnika [53]. Ponadto spekulowano, że PCOS jest powiązany z nieprawidłowościami endometrium związanymi z działaniem hormonów steroidowych, opornością na insulinę i stanem zapalnym, które mogą skutkować niepowodzeniem implantacji i wadliwą implantacją. Większość

markerów dysfunkcji endometrium w PCOS wiąże się z działaniem hormonów steroidowych, metabolizmem glukozy, opornością na insulinę, receptywnością endometrium/decidualizacją i stanem zapalnym [54]. Dane uzyskane na modelu zwierzęcym cukrzycy można przynajmniej częściowo przenieść do badań nad PCOS, ponieważ te dwie choroby mają wspólne cechy. W badaniu Artunc-Ulkumen i wsp. stosowanie eksenatydu u szczurów z cukrzycą spowodowało poprawę w zakresie histologicznych cech zwyrodnienia i zwłóknienia podścieliska w jajnikach, zmniejszenie stężenia markerów stresu zapalnego i oksydacyjnego oraz zwiększenie stężenia AMH w surowicy, a także zmniejszenie zwyrodnienia i zwłóknienia endometrium w obrazie histologicznym jako efekt zmniejszenia stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego [55]. Ponadto w badaniu klinicznym, w którym liraglutyn stosowano przez 26 tygodni, wykazano zmniejszenie objętości jajników w porównaniu z placebo u otyłych pacjentek z PCOS [56].

Oceniono również wpływ leczenia analogami GLP-1 na wskaźniki ciąży. Salamun i wsp. w pilotażowym badaniu z udziałem 28 kobiet z otyłością i PCOS oceniali, czy dodanie małej dawki liraglutynu (1,2 mg na dobę) do metforminy zwiększa wskaźnik ciąży. Stwierdzili, że połączenie liraglutynu i metforminy w okresie przed poczęciem było korzystniejsze niż zastosowanie metforminy w monoterapii — pomimo porównywalnej redukcji masy ciała w obu grupach — pod względem zwiększenia odsetka ciąży z procedur *in vitro* (odpowiednio 85,7% vs. 28,6% na embriotransfer), a także skumulowanego wskaźnika ciąży w ciągu 12 miesięcy, w tym ciąży spontanicznych po leczeniu u kobiet, u których wcześniejsze modyfikacje stylu życia i leczenie reprodukcyjne pierwszego rzutu okazały się nieskuteczne (odpowiednio 69% vs. 36%) [48]. Wyniki dotyczące wskaźnika naturalnych ciąży są zgodne z obserwacjami z badania Liu i wsp. Zespół Liu zbadał 176 kobiet z nadwagą lub otyłością i PCOS, które losowo przydzielono do grupy przyjmującej eksenatyd lub metforminę. Uczestniczki badania stosowały eksenatyd w dawce 10 µg dwa razy na dobę albo metforminę w dawce 1000 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 12 tygodni. Następnie wszystkim pacjentkom podawano samą metforminę przez kolejne 12 tygodni. Autorzy zaobserwowali, że w ciągu drugich 12 tygodni odsetek naturalnych ciąży u pacjentek leczonych eksenatydem był znacznie wyższy niż u pacjentek leczonych metforminą (43,60% vs. 18,70%) [57]. Zatem terapia analogami GLP-1 może być użyteczna u kobiet, u których stosuje się techniki rozrodu wspomaganego, zwłaszcza u pacjentek słabo reagujących na zabiegi pierwszego rzutu.

Kobiety z PCOS i nadwagą/otyłością są obciążone większym ryzykiem, zarówno podczas kontrolowanej

stymulacji jajników, jak i przez całą ciążę, co można zminimalizować poprzez leczenie wstępne, które skutkuje zmniejszeniem masy ciała [24].

Powyższe dane jednoznacznie potwierdzają zasadność stosowania analogów GLP-1 w leczeniu pacjentek z nadwagą/otyłością i PCOS. Należy jednak podkreślić, że analogi GLP-1, pomimo ich wpływu na insulinooporność i hiperandrogenizm, nie powinny być stosowane jako środki lecznicze w przypadku PCOS bez współistniejącej otyłości. Ponadto, na podstawie aktualnych rejestracji i danych opartych na dowodach, jedynym zalecanym analogiem GLP-1 u otyłych pacjentek z PCOS jest liraglutyd. Chociaż semaglutyd jest zarejestrowany do leczenia otyłości, żadne badania kliniczne nie potwierdzają korzyści z jego stosowania w leczeniu PCOS. Ponadto eksenatyd wykazujący podobne właściwości do liraglutylu w otyłości towarzyszącej PCOS jest zarejestrowany wyłącznie do leczenia cukrzycy.

Wnioski

Nadmiar tkanki tłuszczowej bierze udział w nasilaniu negatywnych skutków insulinooporności, hiperinsulinemii i hiperandrogenemii w przebiegu PCOS. Z tego powodu tak ważne jest utrzymanie prawidłowej masy ciała lub skuteczne leczenie nadwagi/otyłości u pacjentek cierpiących na tę endokrynopatię. Poza interwencjami w zakresie diety i stylu życia dla każdej pacjentki należy dobrać odpowiednie leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne. Leczenie otyłych kobiet z PCOS przy zastosowaniu GLP-1 stanowi nową szansę terapeutyczną nie tylko na utratę wagi, ale także na osiągnięcie szerokiego zakresu korzyści.

Autorstwo

ABB jest jedynym autorem tej pracy przeglądowej.

Wsparcie finansowe i konflikt interesów

Brak.