

## ĐỒNG VẬN THỤ THỂ GLP-1: CON ĐƯỜNG MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ VÔ SINH Ở PHỤ NỮ MẮC HỘI TRỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG THỪA CÂN BÉO PHÌ

*Nguyễn Thị Ngọc Hân<sup>1</sup>, Đoàn Thị Kim Châu<sup>1</sup>*

*1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ*

DOI: 10.47122/VJDE.2023.65.1

### SUMMARY

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous condition, affecting 5-10% of women of reproductive age, and characterized by hyperandrogenism and metabolic disorders. Obesity is a risk factor for the development of PCOS. Simultaneously, the development of PCOS can contribute towards further overweight and obesity. The association between obesity and PCOS is an implicated synergistic interaction through multiple mechanisms, leading to similar outcomes in many respects, especially insulin resistance, hyperinsulinemia, anovulation, and infertility. Evidence from studies shows that women with PCOS have lower postprandial satiety and higher postprandial hunger than weight-matched controls due to the inhibition of ghrelin in the PCOS. Ghrelin levels were found to be negatively correlated with androgen and insulin levels, as well as insulin resistance. Furthermore, GLP-1 secretion was also different in women with PCOS and without PCOS with the same body mass index. The GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) has been studied in women with obesity and PCOS. Several studies have shown that GLP-1 RA affects reproductive parameters by many factors, by increasing LH (Luteinizing hormone), reducing inflammation and oxidative damage, increasing insulin sensitivity, and reducing weight significantly, decreasing testosterone, improving menstrual cycle regularity in overweight, obese women with PCOS and, as a result, increased conception rates. In the future, the GLP-1 RA may offer the opportunity to expand treatment

options for infertility with PCOS, particularly in women with advanced age and/or poor ovarian reserve.

### TÓM TẮT

Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS – Polycystic ovary syndrome) là bệnh lý không đồng nhất, ảnh hưởng 5-10% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, được đặc trưng bởi tình trạng cường androgen và rối loạn chuyển hóa. Béo phì là một yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của PCOS. Đồng thời, sự phát triển của PCOS cũng góp phần gây nên tình trạng thừa cân và béo phì. Mối liên hệ giữa béo phì và PCOS là một sự tương tác hiệp đồng phức tạp thông qua nhiều cơ chế, cùng dẫn đến những hệ quả giống nhau ở nhiều khía cạnh, đặc biệt là tình trạng đề kháng insulin, tăng insulin máu, rối loạn phóng noãn và vô sinh. Bằng chứng từ các nghiên cứu cho thấy, phụ nữ mắc PCOS có cảm giác no sau ăn thấp hơn và cảm giác đói sau ăn cao hơn so với nhóm chứng có cùng cân nặng và điều này được giải thích là do sự ức chế ghrelin ở PCOS. Nồng độ ghrelin được phát hiện có mối tương quan nghịch với nồng độ androgen và insulin máu, cũng như tình trạng kháng insulin. Đồng thời, sự tiết GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) cũng khác nhau ở phụ nữ mắc PCOS và không mắc PCOS có cùng chỉ số khối cơ thể. Việc sử dụng chất đồng vận thụ thể GLP-1 (GLP-1RA – Glucagon-like peptide-1 receptor agonist) đơn độc hoặc kết hợp với metformin đã được nghiên cứu ở phụ nữ mắc bệnh béo phì và PCOS. Một vài nghiên cứu cho kết quả, GLP-1RA ảnh hưởng đến các thông số sinh sản theo nhiều yếu tố, bằng cách tăng LH (Luteinizing hormone), giảm viêm và tổn thương oxy hóa,

làm tăng độ nhạy insulin, giảm cân đáng kể, giảm testosterone, cải thiện tính đều đặn của chu kỳ kinh nguyệt ở phụ nữ thừa cân, béo phì mắc PCOS và kết quả là làm tăng tỷ lệ thụ thai. Trong tương lai, GLP-1RA có thể mang đến cơ hội mở rộng các lựa chọn điều trị dành cho bệnh nhân mắc PCOS có vô sinh, đặc biệt ở những phụ nữ tuổi cao và/hoặc dự trữ buồng trứng kém.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Ngọc Hân

Ngày nhận bài: 25/7/2023

Ngày phản biện khoa học: 30/7/2023

Ngày duyệt bài: 15/8/2023

## **1. MỐI LIÊN HỆ GIỮA HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG, THỪA CÂN BÉO PHÌ VÀ VÔ SINH**

Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS - Polycystic ovary syndrome) là rối loạn nội tiết phổ biến ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau và chiếm đến 90-95% trường hợp vô sinh không do phóng noãn [1]. Nhiều dữ liệu dịch tễ học ghi nhận mối liên hệ chặt chẽ giữa béo phì và PCOS với phần lớn (38-88%) phụ nữ mắc PCOS thừa cân hoặc béo phì, đồng thời béo phì làm tăng thêm tình trạng đề kháng insulin và làm nặng thêm các triệu chứng của PCOS [2],[3]. Trong một thập kỷ trở lại đây, béo phì đặt ra một thách thức lớn với sức khỏe cộng đồng. Một phân tích tổng hợp ghi nhận tỷ lệ thừa cân, béo phì của phụ nữ trong độ tuổi sinh sản tại các quốc gia khu vực Nam Á dao động trong khoảng 11,8-36,3% [4]. Cả PCOS và béo phì đều là những tình trạng phức tạp và mối liên hệ giữa PCOS với béo phì cũng thông qua nhiều cơ chế phức tạp. Dù những thay đổi khác nhau về sinh lý bệnh, nhưng điểm chung lớn nhất trong cơ chế gây vô sinh của PCOS và béo phì là rối loạn tiết LH/FSH, tăng androgen máu, kháng insulin, tăng tiết insulin bù trừ, cuối cùng là rối loạn phóng noãn [5].

Sự rối loạn chức năng thần kinh trong PCOS do một số nguyên nhân dẫn đến sự gia tăng

LH. Nồng độ LH tăng dẫn đến tăng sản xuất androgen của tế bào vỏ và kích thích buồng trứng sản xuất estrogen, testosterone tạo ra những thay đổi mô học của buồng trứng. Một số nghiên cứu cho thấy tình trạng kháng insulin xảy ra ở 50-90% phụ nữ mắc PCOS [6],[7]. Nồng độ insulin trong huyết tương tăng làm tăng tiết hormon giải phóng gonadotropin (GnRH – Gonadotropin-releasing hormone) và tăng tác dụng phụ thuộc LH lên các tế bào vỏ của buồng trứng, dẫn đến tăng tổng hợp androgen và ngăn chặn sự phát triển của nang trứng sơ cấp. Đồng thời, nồng độ insulin huyết tương tăng cũng làm tăng nồng độ testosterone tự do, giảm sự lưu hành của globulin liên kết với hormon sinh dục (SHBG – Sex hormone binding globulin), ức chế sự trưởng thành của nang trứng và dẫn đến hậu quả là rối loạn chu kỳ kinh nguyệt và vô sinh [8]. Đặc biệt, kháng insulin trong PCOS cũng có thể xảy ra độc lập với trọng lượng cơ thể do các khiếm khuyết sau thụ thể, không chỉ ở các mô đích cổ điển của insulin như gan, cơ và mô mỡ, mà còn tại các mô đích khác như tuyến yên và buồng trứng [9].

Sự hiện diện đồng thời của béo phì làm tăng thêm tình trạng cường androgen, kháng insulin và làm nặng hơn biểu hiện lâm sàng của PCOS. Béo phì, đặc biệt là béo bụng, liên quan đến sự gia tăng estradiol và một số hormon sinh dục nam. Đồng thời, tăng androgen và leptin máu, cũng như tăng nồng độ các acid béo tự do và các cytokin như interleukin-6 cũng góp phần gây nên tình trạng kháng insulin ở mô ngoại biên. Đặc biệt, sự thom hóa của androgen thành estrogen tại mô mỡ ngoại vi làm nặng hơn tình trạng cường androgen. Mặt khác, cường androgen cũng gây kích thích sự lắng đọng của mỡ nội tạng, làm gia tăng hơn nữa tình trạng đề kháng insulin, từ đó làm nên vòng xoắn bệnh lý [10].

## **2. VAI TRÒ CỦA TRỰC RUỘT NÃO TRONG BỆNH SINH CỦA PCOS VÀ THỪA CÂN/BÉO PHÌ**

Ruột, não và quá trình trao đổi chất có mối liên hệ chặt chẽ với nhau trong bệnh sinh của

béo phì cũng như trong PCOS. Hành vi ăn uống chịu sự chi phối của hệ thần kinh trung ương, hormon đường tiêu hóa và trục ruột-não [11].

Grelin là một hormon kích thích thèm ăn điển hình, được sản xuất bởi các tế bào tiết grelin ở đường tiêu hóa, đặc biệt là dạ dày. Nồng độ grelin tăng trước bữa ăn và giảm sau khi ăn, có chức năng như một peptid dẫn truyền thần kinh trung ương, đóng vai trò điều chỉnh sự thèm ăn cũng như tỷ lệ phân bố và sử dụng năng lượng. Grelin được phát hiện có mối tương quan nghịch với các thông số về cường độ androgen, nồng độ insulin và kháng insulin [12]. Kết quả từ một nghiên cứu ghi nhận, ở người không mắc PCOS, nồng độ grelin khi đói tăng 70% so với mức cơ bản ( $p = 0,011$ ); đồng thời nồng độ ghrelin lúc đói ở nhóm không mắc PCOS tăng cao hơn ở nhóm mắc PCOS lớn hơn (57,5 so với 34,0%,  $p = 0,033$ ) và sau khi giảm cân, nồng độ grelin sau ăn ở nhóm không mắc PCOS cũng giảm nhiều hơn so với nhóm mắc PCOS ( $-144 \pm 58,4$  so với  $-28,9 \pm 14,2$ ;  $p = 0,020$ ). Nghiên cứu này cũng cho thấy, sau bữa ăn thử ở tuần 0 và 16, người mắc PCOS có cảm giác ít no hơn ( $p = 0,001$ ) và đói nhiều hơn ( $p = 0,007$ ) so với người không có PCOS. Phụ nữ mắc PCOS có cảm giác no sau ăn thấp hơn và cảm giác đói sau ăn cao hơn so với nhóm chứng có cùng cân nặng và điều này được giải thích là do rối loạn tiết grelin ở PCOS [13].

Trong số các peptid đường tiêu hóa, GLP-1 (glucagon-like peptide-1) là hormon incretin được tổng hợp bởi các tế bào L ở đoạn xa ruột non và được tiết ra để đáp ứng với lượng thức ăn đưa vào. Tác dụng gây chán ăn của GLP-1 được thực hiện thông qua trung gian bởi dây thần kinh phế vị, tạo nên sự liên lạc giữa hệ tiêu hóa và hệ thần kinh trung ương, làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày và giảm nhu động ruột. Ngoài đóng vai trò quan trọng trong cân bằng nồng độ đường huyết và điều chỉnh hành vi ăn uống, thụ thể GLP-1 còn phân bố rộng rãi

tại những tế bào khác nhau, như hệ sinh sản, đặt ra giả thiết về vai trò của GLP-1 trong điều hòa trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục và tác động này có thể vượt ra ngoài vấn đề giảm cân đơn thuần [14].

Khi đánh giá về nhịp tiết GLP-1 ở những người phụ nữ mắc PCOS, nghiên cứu thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (OGTT – Oral glucose tolerance test) trên hai nhóm, gồm nhóm bệnh là những người PCOS không thừa cân/béo phì, nhóm chứng là những phụ nữ khỏe mạnh tương đồng về tuổi và chỉ số khối cơ thể. Kết quả ghi nhận, ở giai đoạn đầu sau OGTT, nồng độ GLP-1 ở nhóm mắc PCOS và nhóm chứng tương tự nhau; tuy nhiên ở phút 180, nồng độ GLP-1 thấp hơn đáng kể ở nhóm PCOS so với nhóm chứng ( $p < 0,002$ ) [15]. Kết quả của nghiên cứu cho thấy có sự rối loạn nhịp tiết GLP-1 ở những người mắc PCOS ngay cả khi không thừa cân/béo phì và đây có thể là tín hiệu của tiền đái tháo đường típ 2 ở nhóm đối tượng này.

Bên cạnh việc cải thiện độ nhạy insulin và giảm trọng lượng cơ thể, ở cấp độ trung ương, GLP-1 có tác dụng điều chỉnh sự giải phóng GhRH (growth hormone-releasing hormone) đồng thời với sự bài tiết GnRH thông qua kisspeptin. Ở ngoại vi, GLP-1 giúp điều chỉnh sự tăng sinh nang trứng và hiện tượng thoái hóa nang do sự chết theo chương trình của tế bào hạt, một bước quan trọng trong quá trình chọn lọc nang trội [16]. Từ những cơ chế đó, GLP-1 và đồng vận thụ thể GLP-1 (GLP-1RA - Glucagon-like peptide-1 receptor agonist) góp phần vào sự trưởng thành của noãn bào trong PCOS.

### **3. VAI TRÒ CỦA ĐỘNG VẬN THỤ THỂ GLP-1 TRONG CẢI THIỆN CÁC THÔNG SỐ VỀ CHUYỂN HÓA VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN Ở PHỤ NỮ PCOS ĐẾN TỪ CÁC BẢNG CHỨNG**

Vô sinh do rối loạn phóng noãn là vấn đề phổ biến và nghiêm trọng nhất ở phụ nữ mắc

PCOS, đồng thời kháng insulin đã được chứng minh đóng vai trò quan trọng ở những người PCOS vô sinh [8]. Do đó, các thuốc kích thích rụng trứng và tăng sự nhạy cảm với insulin là những chiến lược điều trị đầu tay ở phụ nữ PCOS vô sinh. Các chất kích thích rụng trứng cổ điển, bao gồm clomiphene citrate và letrozole được sử dụng rộng rãi ở nhiều quốc gia và có các cơ chế hoạt động khác nhau. Bên cạnh đó, can thiệp lối sống được khuyến nghị cho tất cả các cá nhân PCOS, đặc biệt là những người bị béo phì và/hoặc kháng insulin. Đồng thời, các thuốc có thể làm tăng sự nhạy cảm với insulin như metformin, thiazolidinediones và GLP-1RA được nghiên cứu sử dụng như một trong những phương pháp điều trị ưu tiên cho phụ nữ PCOS vô sinh.

#### ***Về chuyển hóa***

Một số nghiên cứu đã so sánh liraglutide 1,8mg/ngày so với giả dược trong 26 tuần và chứng minh hiệu quả cao hơn về mặt giảm trọng lượng cơ thể và chu vi vòng bụng ở nhóm liraglutide [17],[18]. Trong RCT ở phụ nữ mắc PCOS với chỉ số khối cơ thể  $\geq 25\text{kg/m}^2$  và/hoặc kháng insulin, Frossing và cộng sự đã chỉ ra rằng 26 tuần điều trị liraglutide 1,8mg/ngày so với giả dược không chỉ làm giảm trọng lượng cơ thể 5,2kg (5,6%), mà còn 18% mô mỡ nội tạng và giảm đáng kể đường huyết lúc đói cũng như HbA1c [18]. Hơn nữa, nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên của Elkind-Hirsch và cộng sự đã chứng minh, ngoài hiệu quả giảm cân cũng như giảm đường huyết đói và HOMA-IR, nhóm được điều trị bằng liraglutide liều cao 3,0mg/ngày trong 32 tuần còn giảm nồng độ đường huyết sau tải được đo bằng OGTT, tăng chỉ số nhạy insulin sau OGTT [19].

#### ***Về cường androgen, chu kỳ kinh nguyệt và khả năng sinh sản***

Ngoài tác dụng liên quan đến cân nặng, GLP-1RA còn các tác dụng có lợi liên quan đến sự gia tăng đáng kể SHBG, giảm testosterone tự do và cải thiện khả năng sinh sản. Kết quả từ nghiên cứu của tác giả Elkind-

Hirsch cũng cho thấy, dù chưa ghi nhận sự thay đổi về nồng độ testosterone, tuy nhiên có sự gia tăng nồng độ SHBG, do đó giảm chỉ số androgen tự do và cũng cải thiện chu kỳ kinh nguyệt [19]. Nghiên cứu của tác giả Nylander thực hiện trên những bệnh nhân PCOS điều trị với liraglutide liều 1,8mg/ngày so sánh với giả dược, đánh giá các biến số kết cục về chu kỳ kinh nguyệt, nồng độ hormon ức chế Müllerian, hormon sinh dục, gonadotropin và hình thái buồng trứng. Sau 26 tuần, nhóm sử dụng liraglutide giảm trung bình 5,2kg, cải thiện chu kỳ kinh nguyệt, tăng SHBG, giảm testosterone và thể tích buồng trứng so với giả dược [18]. Những phát hiện này ủng hộ giả thiết, sự gia tăng nồng độ SHBG do GLP-1RA có thể góp phần làm giảm nguy cơ phát triển hội chứng chuyển hóa trong PCOS, cũng xem xét tác dụng của SHBG trong việc ức chế trực tiếp tình trạng viêm và tích tụ lipid trong các đại thực bào và tế bào mỡ.

Về đánh giá tỷ lệ mang thai tự nhiên, Liu và cộng sự thực hiện một thử nghiệm lâm sàng trên 176 phụ nữ thừa cân/béo phì mắc PCOS được phân ngẫu nhiên thành hai nhóm, một nhóm sử dụng exenatide 20 $\mu\text{g}$ /ngày và nhóm còn lại dùng metformin 2g/ngày trong 12 tuần đầu tiên. Sau đó, tất cả bệnh nhân được điều trị tiếp tục bằng metformin đơn thuần trong 12 tuần thứ hai. Trong 12 tuần thứ hai, tỷ lệ mang thai tự nhiên ở nhóm được điều trị bằng exenatide cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị bằng metformin (43,60% so với 18,70%;  $p < 0,05$ ) [20]. Một nghiên cứu ngẫu nhiên được thực hiện trên 28 bệnh nhân PCOS béo phì vô sinh với tuổi trung bình  $31,07 \pm 4,75$ , chỉ số khối cơ thể  $36,7 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ , trong đó 11 bệnh nhân được điều trị với metformin 2g/ngày và 12 bệnh nhân điều trị với metformin 2g/ngày kết hợp với liraglutide liều thấp 1,2mg/ngày trong 12 tuần. Sau 12 tuần, bệnh nhân được ngưng thuốc 4 tuần và được điều trị tiếp tục với phác đồ kích thích buồng trứng. Tỷ lệ mang thai trên mỗi lần

chuyển phôi ở nhóm sử dụng liraglutide phối hợp với metformin cao hơn đáng kể ở nhóm sử dụng metformin đơn thuần với tỷ lệ lần lượt là 85,7% so với 28,6% ( $p < 0,030$ ). Tỷ lệ mang thai tích lũy trong thời gian 12 tháng ở nhóm sử dụng phối hợp là 69% so với 36% ở nhóm

sử dụng metformin [22]. Những phát hiện này có thể gợi ý tác dụng của liraglutide đối với cải thiện tình trạng cường androgen và khả năng sinh sản không chỉ phụ thuộc vào việc giảm cân, nó cũng có thể xảy ra ở liều thấp và có thể có tác dụng hiệp đồng với metformin.

**Bảng 1.** Các nghiên cứu lâm sàng về sử dụng GLP-1RA ở phụ nữ PCOS

Tác giả	Can thiệp	Thời gian	Kết quả
Frossing và cs [17]	1) LIRA 1,8mg/ngày (n = 48) 2) Giả dược (n = 24)	26 tuần	- LIRA: giảm mỡ gan 44%, giảm mỡ nội tạng 18%, giảm đi 1/3 tỷ lệ mắc gan nhiễm mỡ không do rượu, SHBG tăng 19% và testosterone tự do giảm 19%.
Nylander và cs [18]	1) LIRA 1,8mg/ngày (n = 44) 2) Giả dược (n = 21)	26 tuần	- LIRA: SHBG, testosterone tự do và thể tích buồng trứng giảm, cải thiện chu kỳ kinh nguyệt.
Elkind-Hirsch và cs [19]	1) LIRA 3,0mg/ngày (n = 55) 2) Giả dược (n = 27)	32 tuần	- LIRA: giảm đường huyết đói và tăng sự nhạy cảm với insulin; tăng SHBG, giảm chỉ số androgen tự do và cải thiện chu kỳ kinh nguyệt.
Liu và cs [20]	1) MET 2g/ngày (n = 88) 2) EXE 20µg/ngày (n = 88)	12 tuần	- Cải thiện chu kỳ kinh nguyệt ở cả hai nhóm. - EXE: tăng tỷ lệ có thai tự nhiên, giảm % chất béo cơ thể, giảm hsCRP, giảm HOMA-IT và nồng độ insulin hơn nhóm dùng MET.
Salamun và cs [21]	1) LIRA 1,2mg/ngày + MET 2g/ngày (n = 12) 2) MET 2g/ngày (n = 11)	12 tuần	- LIRA + MET: tỷ lệ mang thai trên mỗi lần chuyển phôi và tỷ lệ mang thai tích lũy sau 12 tháng cao hơn nhóm dùng MET đơn độc.

Ghi chú: MET – Metformin, LIRA – Liraglutide, EXE – Exenatide, SHBG – Sex hormone binding globulin.

**4. KẾT LUẬN**

Bằng chứng từ các nghiên cứu cho thấy, GLP-1RA có thể giải quyết các vấn đề liên quan đến cân nặng, bất thường chuyển hóa, cường androgen, cải thiện chu kỳ kinh nguyệt và khả năng sinh sản, mang đến cơ hội để mở rộng các lựa chọn điều trị dành cho người mắc PCOS, đặc biệt ở những phụ nữ tuổi cao và/hoặc dự trữ buồng trứng kém.

Tuy nhiên, các dữ liệu sẵn có vẫn chưa cung cấp những bằng chứng chắc chắn trong điều trị. Câu hỏi được đặt ra là,

liệu vai trò của GLP-1RA phụ thuộc hoàn toàn vào sự cải thiện trọng lượng cơ thể và chuyển hóa hay ảnh hưởng trực tiếp lên trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục trong PCOS. Ngoài ra, trong phần lớn các nghiên cứu RCT nói trên, liraglutide được sử dụng ở liều thấp hoặc trung bình, trong khi một số tác dụng của GLP-1RA, đặc biệt là tác dụng giảm cân, phụ thuộc vào liều lượng. Do đó, liều sử dụng cũng như thời gian sử dụng thuốc để phát huy hiệu quả tối đa vẫn còn là điều đang bỏ ngỏ.



**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Teede H et al (2010), “Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts health across the lifespan”, *BMC Medicine*. 8:41.
2. Ollila MM et al (2016), “Weight gain and dyslipidemia in early adulthood associate with polycystic ovary syndrome: prospective cohort study”, *J Clin Endocrinol Metab*. 101, pp. 739-747.
3. Moran LJ et al, “Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact”, *Trends Endocrinol Metab*. 26 (3), pp. 136-143.
4. Ferdausi F et al (2022), “Prevalence and associated factors of underweight and overweight/obesity among reproductive-aged women: A pooled analysis of data from South Asian countries (Bangladesh, Maldives, Nepal and Pakistan)”, *Diabetes & Metabolic syndrome: Clinical Research & Reviews*. 16 (3), 102428.
5. Barber TM et al (2019), “Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies”, *Clin Med Insights Reprod Health*. 13, pp. 1-9.
6. Farrell K et al (2010), “Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions”, *Fertil Steril*. 94 (5), pp. 1565-74.
7. Venkatesan AM et al (2001), “Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes”. *Recent Prog Horm Res*. 56, pp. 295-308.
8. Witchel SF et al (2019), “Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls”, *J Endocr Soc*. 3 (8), pp. 1545-1573.
9. Zhao H et al (2023), “Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment”, *J Ovarian Res*. 16 (1), pp. 1-17.
10. Gambineri A et al (2019), “Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity?”, *Int J Obes Suppl*. 9 (1), pp. 65-72.
11. Morton GJ et al (2014), “Neurobiology of food intake in health and disease”, *Nat Rev Neurosci*. 15 (6), pp. 367-78.
12. Saydam BO et al (2016), “Gut-Brain Axis and Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome”, *Curr Pharm Des*. 22 (36), pp. 5572-87.
13. Moran LJ et al (2004), “Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition”, *J Clin Endocrinol Metab*. 89 (7), pp. 3337-44.
14. Andersen A et al (2018), “Glucagon-like peptide 1 in health and disease”, *Nat Rev Endocrinol*. 14 (7), pp. 390-403.
15. Abbott CR et al (2005), “The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway”, *Brain Res*. 1044 (1), pp. 127-131.
16. Pugliese G et al (2023), “Liraglutide and polycystic ovary syndrome: is it only a matter of body weight?”, *J Endocrinol Invest*. 46 (9), pp. 1761-1774.
17. Frossing S et al (2018), “Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial”, *Diabetes Obes Metab*. 20 (1), pp. 215-218.
18. Nylander M et al (2017), “Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial”, *Reprod Biomed Online*. 35 (1), pp. 121-127.
19. Elkind-Hirsch KE et al (2022), “Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study”, *Fertil Steril*. 118 (2), pp. 371-381.
20. Liu X et al (2017), “Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome”, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 87 (6), pp. 767-74.