

# Những cập nhật trong điều trị rối loạn chuyển hóa – nội tiết trên phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang

Lý Đại Lương<sup>1,3</sup>, Trần Thị Ngọc Mai<sup>1</sup>, Hồ Ngọc Anh Vũ<sup>2</sup>, Hồ Mạnh Tường<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Phòng khám Nội tiết sinh sản, Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận (IVFMD PN)

<sup>2</sup> Đơn vị Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Mỹ Đức (IVFMD)

<sup>3</sup> Khoa Y, Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh

doi:10.46755/vjog.2021.2.1198

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Lý Đại Lương, email: ldluong@medvnu.edu.vn

Nhận bài (received): 21/7/2021 - Chấp nhận đăng (accepted): 10/9/2021

## Tóm tắt

Điều trị hỗ trợ sinh sản cho phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang (HC BTĐN) thừa cân – béo phì gặp nhiều thách thức như cần dùng liều gonadotropin cao hơn, dễ sẩy thai và giảm tỉ lệ thai sinh sống. Dù metformin được kê toa rộng rãi cho phụ nữ HC BTĐN, hiệu quả của thuốc này còn gây nhiều tranh cãi. Trong khi đó, nhiều thử nghiệm lâm sàng cho thấy thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 (liraglutide và exenatide) giúp phụ nữ HC BTĐN thừa cân – béo phì giảm cân đáng kể, giảm mỡ tạng, giảm androgen máu, cải thiện chu kì kinh nguyệt, tăng tỉ lệ đậu thai khi điều trị thụ tinh trong ống nghiệm cũng như gia tăng tỉ lệ có thai tự nhiên. Đối với trẻ gái HC BTĐN dù không béo phì thì tình trạng cường insulin máu song hành với cường androgen cũng không phải là hiếm gặp, và liên quan với dư thừa mỡ gan – mỡ tạng. Phối hợp ba thuốc (SPIOMET) làm giảm đáng kể tỉ lệ mỡ tạng, giảm androgen máu bền vững hơn, và nâng tỉ lệ rụng trứng cao gấp ba lần so với thuốc viên ngừa thai phối hợp.

**Từ khóa:** Hội chứng buồng trứng đa nang, thuốc đồng vận thụ thể GLP-1, SPIOMET.

## Recent advances in the treatment of metabolic – endocrine disorders in women with polycystic ovary syndrome

Ly Dai Luong<sup>1,3</sup>, Tran Thi Ngoc Mai<sup>1</sup>, Ho Ngoc Anh Vu<sup>2</sup>, Ho Manh Tuong<sup>2</sup>

<sup>1</sup> My Duc Hospital, Phu Nhuan (IVFMD PN)

<sup>2</sup> IVFMD, My Duc Hospital (IVFMD)

<sup>3</sup> School of Medicine, Viet Nam National University Ho Chi Minh City

## Abstract

Assisted reproductive therapy for overweight and obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) faces many challenges, e.g., requirement of higher doses of gonadotropins, increased risk of miscarriage, and reduced live birth rates. Although metformin is widely prescribed for women with PCOS, its effectiveness is still controversial. Recently, many clinical trials have shown that GLP-1 receptor agonists (liraglutide and exenatide) helped overweight and obese women with PCOS significantly lose weight, reduce visceral fat, suppress androgen level, and improve their menstrual pattern, increase the pregnancy rate during IVF treatment as well as achieve higher rate of natural conception. For non-obese adolescent girls with PCOS, hyperinsulinemia and hyperandrogenism are not uncommon and are associated with excessive accumulation of hepato-visceral fat. Triple-drug combination (SPIOMET) significantly decreased hepato-visceral fat, repressed free androstenedione level in a more sustainable way, and increased ovulation rates three times higher than combined oral contraceptives.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome, GLP-1 receptor agonist, SPIOMET.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng buồng trứng đa nang (HC BTĐN) được Stein và Leventhal mô tả lần đầu tiên vào năm 1935 [1]. Ngày nay, đây là một trong những bệnh rối loạn nội tiết – chuyển hóa phổ biến nhất trên phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, với tỉ lệ từ 4 – 10% [2]. Tiêu chí chẩn đoán Rotterdam (2003) không bao gồm rối loạn bài tiết LH/FSH và cường insulin máu, mặc dù tỉ lệ đề kháng insulin có thể chiếm từ 1/3 đến 2/3 phụ nữ HC BTĐN [3]. Cường insulin máu thường song hành với cường androgen. Điều trị các rối loạn chuyển

hóa – nội tiết này sẽ cải thiện được kết quả sinh sản, đồng thời giảm bớt ảnh hưởng tiêu cực lên sức khỏe phụ nữ HC BTĐN ở hệ tim mạch và những cơ quan khác [4].

Theo dữ liệu chưa được công bố tại IVFMD - Bệnh viện Mỹ Đức, hàng năm có hơn 1000 phụ nữ HC BTĐN đến khám và điều trị tại IVFMD. Độ tuổi trung bình: 29,8 ± 4,3 năm. 30% có thừa cân, béo phì, đặc biệt 67,5% những phụ nữ này có rối loạn đường huyết đói, rối loạn dung nạp glucose hay đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2. Trên thế giới nói chung và tại Việt Nam nói riêng, điều trị hỗ trợ sinh

sản cho những phụ nữ này gặp nhiều thách thức như cần dùng liều gonadotropin cao hơn, tỉ lệ sẩy thai cao trong khi tỉ lệ thai sinh sống thấp hơn.

Thay đổi lối sống là phương pháp bảo vệ sức khỏe căn bản cho phụ nữ HC BTĐN, với hiệu quả giảm đề kháng insulin và tăng nồng độ sex – hormone binding globulin (SHBG) không thua kém metformin [5]. Mặc dù metformin là thuốc được kê toa rộng rãi cho phụ nữ HC BTĐN, nhưng hiệu quả của metformin chỉ dừng lại ở kiểm soát đường huyết tốt hơn, và giảm nguy cơ quá kích buồng trứng ở phụ nữ HC BTĐN có BMI  $\geq 26$  khi điều trị thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) [6]. Không có bằng chứng rõ ràng là thuốc có thể cải thiện tình trạng vô kinh, giảm cường androgen hay phục hồi khả năng sinh sản. Dùng metformin cũng không cải thiện được tỉ lệ sẩy thai hay tăng được tỉ lệ thai sinh sống [7]. Điều đó đặt ra nhu cầu phải có những thuốc điều chỉnh được các rối loạn chuyển hóa – nội tiết, đồng thời cải thiện được kết cục về sản phụ khoa – điều trị hiếm muộn cho phụ nữ HC BTĐN. Trong phạm vi bài này, chúng tôi sẽ lần lượt phân tích các thử nghiệm thuốc mới trong điều trị phụ nữ HC BTĐN thừa cân – béo phì, và phối hợp thuốc làm tăng tỉ lệ rụng trứng ở phụ nữ HC BTĐN không béo phì.

## 2. CÁC ĐỘT PHÁ TRONG ĐIỀU TRỊ PHỤ NỮ HC BTĐN THỪA CÂN – BÉO PHÌ

Đối với phụ nữ thừa cân – béo phì, giảm cân rất quan trọng, vì giảm cân sẽ tăng tỉ lệ có thai tự nhiên, và tăng khả năng thành công khi điều trị hỗ trợ sinh sản. Các nghiên cứu đã chứng minh tác động tiêu cực của béo phì lên khả năng thành công trong điều trị hỗ trợ sinh sản (ART). Cụ thể, béo phì có thể làm kéo dài thời gian cảm ứng rụng trứng, tăng liều gonadotropin, giảm số lượng nang noãn trưởng thành, giảm số lượng trứng thu được, tăng tỷ lệ hủy chu kỳ, giảm tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ thai làm tổ và thai lâm sàng và tăng tỷ lệ sẩy thai [8–11]. Do vậy, giảm cân được xem như một mục tiêu điều trị ở những phụ nữ PCOS. Mục tiêu giảm cân được khuyến cáo là 5 – 10% cân nặng trong 6 tháng [4]. Cân nặng thường giảm nhanh vào thời gian đầu sau khi thay đổi lối sống, tuy nhiên sẽ đi vào giai đoạn đứng cân hoặc tăng dần trở lại [12]. Khi đó, biện pháp dược lý trên nền thay đổi lối sống sẽ giúp giảm cân nhiều hơn và ngăn ngừa tình trạng tăng cân trở lại.

Hiện nay, có ba loại thuốc có tác dụng giảm cân đã được thử nghiệm trên phụ nữ HC BTĐN, bao gồm orlistat, thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 và empagliflozin (ức chế thụ thể SGLT2). Chỉ định thường gặp trong các thử nghiệm lâm sàng nói chung là phụ nữ HC BTĐN có BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, hoặc  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> kèm ít nhất một bệnh lý liên quan béo phì. Các thuốc này hiện nay đều đã có mặt tại Việt Nam.

### 2.1. Thuốc đồng vận thụ thể GLP-1

Khi thức ăn được tiêu hóa trong ruột, chất dinh dưỡng sẽ kích thích tế bào K và tế bào L (là những tế bào nội tiết ở ruột) bài tiết ra GIP và GLP-1. Các hormone này được gọi chung là incretin (INtestine seCRETtion Insulin). Chúng có tác dụng kép giảm đường huyết và giảm cân qua nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm (i) kích thích tuyến

tụy bài tiết insulin và giảm tiết glucagon, (ii) giảm sản xuất glucose tại gan, (iii) làm dạ dày co bóp chậm lại tạo cảm giác no và (iv) tác động lên não giảm cảm giác thèm ăn. Vận dụng hiểu biết về sinh lý nội tiết này, các nhà nghiên cứu đã chế tạo và thử nghiệm thành công dòng thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 (GLP-1 RA) trong điều trị ĐTĐ và giảm cân. Ngày nay, GLP-1 RA chiếm vị trí quan trọng trong phác đồ điều trị ĐTĐ, đồng thời cũng được FDA (Hoa Kỳ) phê duyệt điều trị cho người bệnh béo phì (kèm hoặc không kèm rối loạn đường huyết). Đây là thuốc tiêm dưới da, một – hai lần mỗi ngày hoặc một lần mỗi tuần (đối với những phân tử thuốc thế hệ sau) [13].

Trong hai thập kỷ qua, đã có nhiều thử nghiệm lâm sàng về hiệu quả giảm cân của exenatide và liraglutide (hai thành viên của dòng thuốc GLP-1 RA) trên phụ nữ HC BTĐN thừa cân – béo phì. Phân tích gộp cho thấy 3 tháng điều trị với liraglutide có thể giảm BMI thêm 1,65 kg/m<sup>2</sup> trên phụ nữ HC BTĐN béo phì [14]. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, sử dụng liraglutide 1,8 mg tiêm dưới da mỗi ngày, có đối chứng giả dược trên 72 phụ nữ HC BTĐN trong 26 tuần cho thấy liraglutide giúp giảm cân nhiều hơn so với giả dược (- 5,2 kg), giảm thêm 44% lượng mỡ gan, 18% lượng mỡ tạng và cải thiện 2/3 số trường hợp bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Liraglutide còn cải thiện cường androgen sinh hóa, với nồng độ SHBG sau điều trị tăng 19% và nồng độ testosterone tự do giảm 19% [15]. Thể tích buồng trứng giảm 1,6 mL và chu kì kinh nguyệt cũng cải thiện tốt hơn trong nhóm tiêm liraglutide [16].

Trong thử nghiệm lâm sàng chia ngẫu nhiên và nhãn mở, kéo dài 12 tuần trên 28 phụ nữ HC BTĐN có béo phì, tiêm liraglutide liều thấp 1,2 mg mỗi ngày phối hợp với metformin làm tăng tỉ lệ có thai khi TTTON cao hơn so với nhóm uống metformin đơn thuần. Tỉ lệ đậu thai trên mỗi lần chuyển phôi trong nhóm phối hợp cũng cao hơn đáng kể so với nhóm chỉ uống metformin (85,7% so với 28,6%;  $p < 0,05$ ) [16]. Đây là nghiên cứu thử nghiệm đầu tiên với cỡ mẫu tương đối nhỏ nhưng cung cấp bằng chứng cho thấy can thiệp tiền thai ngăn hạn với liraglutide liều thấp kết hợp metformin vượt trội hơn so với metformin đơn trị trong việc tăng tỷ lệ mang thai trên mỗi chu kỳ chuyển phôi và tỷ lệ mang thai tích lũy ở phụ nữ HC BTĐN vô sinh có béo phì. Vai trò chính xác của liraglutide trong mối quan hệ giữa trục GLP-1 và hệ sinh sản nữ vẫn cần được làm sáng tỏ.

Trong một thử nghiệm lâm sàng khác, 176 phụ nữ HC BTĐN thừa cân – béo phì được chia ngẫu nhiên vào nhóm exenatide 10  $\mu$ g tiêm dưới da hai lần mỗi ngày hoặc metformin 1000 mg uống hai lần mỗi ngày trong 12 tuần đầu, tiếp theo là 12 tuần uống metformin đơn thuần ở cả hai nhóm. Tỉ lệ có thai tự nhiên trong nhóm đã tiêm exenatide cao hơn đáng kể so với nhóm chỉ uống metformin (43,6% so với 18,7%;  $p < 0,05$ ) [18].

Một phân tích gộp gần đây chỉ bao gồm các thử nghiệm lâm sàng, với mẫu gộp xấp xỉ 300 phụ nữ HC BTĐN cho thấy thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 (dù phối hợp với metformin, hoặc đơn trị) đều làm giảm cân và vòng eo hiệu quả hơn so với điều trị metformin đơn thuần [19]. Bài học từ nghiên cứu này là trong trường hợp dùng

metformin đơn thuần không giảm cân cho phụ nữ HC BTĐN, thì phối hợp giữa metformin với thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 là chọn lựa tốt hơn cho họ.

Tác dụng phụ thường gặp của GLP – 1 RA bao gồm buồn nôn, ói mửa và tiêu chảy hoặc táo bón. Tác dụng phụ hiếm gặp là hạ đường huyết, viêm tụy cấp hoặc tăng sản tế bào C ở tuyến giáp [13]. Thuốc bị chống chỉ định trên người có tiền sử cá nhân hoặc gia đình mắc carcinoma tuyến giáp, hoặc người bệnh bị u tân sinh đa tuyến nội tiết tip 2 (MEN 2).

## 2.2. Orlistat và empagliflozin

Orlistat là thuốc giảm cân thông qua tác dụng ức chế men lipase tại ruột non, ngăn cản hấp thu triglyceride từ bữa ăn. Đã có 8 nghiên cứu về hiệu quả của orlistat trên phụ nữ HC BTĐN thừa cân – béo phì, với cỡ mẫu gộp lên đến 712 ca. Orlistat giảm từ 5 – 8% BMI, đạt hiệu quả giảm cân cao hơn so với thay đổi lối sống đơn thuần [20, 21]. Thuốc được uống ngay trước mỗi bữa ăn chính, phù hợp với người có chế độ ăn với lượng chất béo ≤ 30%. Không dùng cho người không ăn hoặc ăn rất ít chất béo. Một phân tích tổng hợp hệ thống so sánh giữa orlistat với metformin cho thấy cả hai thuốc có tác dụng tương tự nhau trong việc giảm BMI, HOMA, nồng độ testosterone và insulin ở phụ nữ HC BTĐN thừa cân/béo phì [22]. Tuy nhiên trong một thử nghiệm lâm sàng so sánh về tỉ lệ thụ thai, 90 phụ nữ HC BTĐN được chia ngẫu nhiên vào nhóm uống orlistat, hoặc metformin, hoặc thay đổi lối sống đơn thuần. Tỉ lệ thụ thai trong nhóm đã uống orlistat là cao nhất (lần lượt là 40%, 16,7% và 3,3% với  $p < 0,05$ ) [23].

Empagliflozin là thuốc giảm đường huyết bằng cách ngăn tái hấp thu glucose trong dịch lọc cầu thận. Cơ chế là do thuốc ức chế protein đồng vận chuyển natri – glucose tip 2 tại ống lượn gần (SGLT2). Thuốc đã được phê duyệt cho điều trị ĐTĐ tip 2, và bước đầu được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng nhân mở trên phụ nữ HC BTĐN béo phì. Họ được chia ngẫu nhiên vào nhóm uống 25 mg empagliflozin ( $n=19$ ) hoặc nhóm uống 1500 mg metformin ( $n=20$ ) mỗi ngày trong 12 tuần. Empagliflozin giảm đáng kể cân nặng, BMI, vòng eo và khối lượng mỡ so với metformin ( $p < 0,05$ ), nhưng không

thay đổi về tỉ số androgen tự do trong thời gian ngắn [23].

## 3. HIỆU QUẢ CỦA SPIOMET TRONG PHỤC HỒI RỤNG TRỨNG TRÊN TRẺ GÁI HC BTĐN KHÔNG BÉO PHÌ

Phụ nữ có HC BTĐN thường dư thừa mỡ gan – mỡ tạng ngay từ tuổi vị thành niên. Dư thừa mỡ tạng gây đề kháng insulin, dẫn đến cường insulin máu. Cường insulin máu liên quan chặt chẽ với cường androgen, vì insulin kích thích tế bào vỏ của nang noãn (theca cells) sản xuất androgen nhiều hơn [3]. Trên cơ sở đó, Đơn vị Nội tiết của bệnh viện trường đại học SJD ở Barcelona (Tây Ban Nha) đã thử nghiệm phối hợp các thuốc làm giảm mỡ tạng để xem liệu có cải thiện rụng trứng và cường androgen trên trẻ gái HC BTĐN hay không. Phối hợp thuốc được chọn lựa là spironolactone – pioglitazone – metformin (SPIOMET) với liều lần lượt là 50 – 7,5 – 850 mg mỗi ngày. Đối chứng là thuốc ngừa thai phối hợp (COC) gồm 20 µg ethinylestradiol và 100 mg levonorgestrel trong 21 ngày và giả dược trong 7 ngày cuối [25]. Pioglitazone là thuốc thuộc nhóm Thiazolidinediones dùng để điều trị đái tháo đường tip 2, được chứng minh có thể làm tăng tỷ lệ rụng trứng và cải thiện khả năng mang thai ở phụ nữ có HC BTĐN thông qua một số cơ chế như thay đổi bài tiết steroid bởi tế bào hạt và vỏ của buồng trứng; tăng độ nhạy insulin ở cơ và tế bào mỡ và giảm tổng hợp androgen bằng cách tái phân bố mỡ cơ thể [26].

Spironolactone là thuốc có hoạt tính kháng androgen phức tạp qua một số cơ chế như liên kết với thụ thể androgen như một chất đối kháng, ức chế một phần quá trình hình thành steroid ở buồng trứng và tuyến thượng thận, ngăn chặn 5 $\alpha$ -reductase và 17-hydroxysteroid dehydrogenase ở buồng trứng và tuyến thượng thận. Thuốc còn làm tăng hoạt tính của men aromatase và làm tăng SHBG [27].

Tổng cộng có 62 trẻ gái HC BTĐN được chia ngẫu nhiên vào nhóm uống SPIOMET hoặc COC trong 12 tháng, sau đó ngưng thuốc và theo dõi trong 12 tháng tiếp theo. Nhóm chứng gồm 52 trẻ gái không có HC BTĐN và được kết xướng theo tuổi. Các kết quả chính được tóm tắt trong bảng dưới đây.

Thông số	Nhóm chứng	Nhóm HC BTĐN chung	Thay đổi ( $\Delta$ ) 12 tháng sau điều trị COC	Thay đổi ( $\Delta$ ) 12 tháng sau điều trị SPIOMET
Tuổi (năm)	16,3(0,2)	15,8(0,2)	-	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,3(0,3)	24,2(0,5)***	0,7(0,3)	-0,2(0,3) <sup>f</sup>
Vòng eo (cm)	74(1)	77(1)	2(1)	-3(0,8) <sup>f</sup>
Điểm rậm lông (FSG)	-	17(1)	-3(1)	-5(1) <sup>f</sup>
Tỉ lệ mỡ gan (%)	10(1)	17(1)***	2(1)	-8(1) <sup>f</sup>
Insulin máu lúc đói (pmol/L)	49(7)	76(7)***	21(7)	-27(7) <sup>f</sup>
HOMA-IR	1,5(0,1)	2,3(0,2)***	0,4(0,2)	-0,9(0,3) <sup>f</sup>
SHBG (nmol/L)	63(3)	30(2)***	30(4)	2(2) <sup>f</sup>
Testosterone (nmol/L)	0,7(0,1)	1,4(0,1)***	-0,6(0,1)	-0,7(0,2)

\*\*\*  $p \leq 0,001$  giữa nhóm HC BTĐN và nhóm chứng.

<sup>f</sup>  $p < 0,05$  giữa thay đổi sau điều trị SPIOMET so với thay đổi sau điều trị COC.

So với nhóm chứng, trẻ gái HC BTĐN có trung bình BMI cao hơn so với nhóm chứng dù BMI này vẫn trong giới hạn bình thường. Tỷ lệ mỡ gan và nồng độ insulin máu, chỉ số đề kháng insulin (HOMA-IR) và nồng độ testosterone đều cao hơn trong khi nồng độ SHBG thấp hơn. Điều trị COC làm giảm nồng độ các androgen nhanh hơn SPIOMET, tuy nhiên tăng bật lại sau khi ngưng thuốc. Ngược lại, nhóm uống SPIOMET giảm androgen máu chậm hơn, sau 12 tháng tương đồng với nhóm uống COC nhưng đặc biệt ít tăng lại sau khi ngưng dùng thuốc [28]. Sáu tháng sau điều trị, tỷ lệ rụng trứng trong nhóm uống SPIOMET cao gấp ba lần so với nhóm uống COC (25,28). Tỷ lệ rụng trứng tương quan có ý nghĩa thống kê với giảm mỡ gan ( $r^2 = 0,27$ ;  $p < 0,005$ ). Như vậy, điều trị SPIOMET trên trẻ gái HC BTĐN không béo phì làm giảm mỡ tạng và cải thiện đề kháng insulin, kéo theo tỷ lệ rụng trứng nhiều hơn so với thuốc viên ngừa thai phối hợp.

#### 4. KẾT LUẬN

Điều trị hỗ trợ sinh sản cho phụ nữ HC BTĐN thừa cân – béo phì gặp nhiều thử thách như cần dùng liều gonadotropin cao hơn, tỷ lệ sảy thai cao, tỷ lệ thai sinh sống thấp hơn. Dù metformin thường được kê toa cho phụ nữ HC BTĐN, không có bằng chứng rõ ràng là thuốc có thể giảm tỷ lệ sảy thai hay tăng được tỷ lệ thai sinh sống. Trong khi đó, thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 (liraglutide và exenatide) mang lại nhiều lợi ích cho phụ nữ HC BTĐN thừa cân – béo phì, bao gồm giảm cân đáng kể, giảm mỡ tạng, cải thiện cường androgen sinh hóa giúp cải thiện chu kỳ kinh nguyệt, tăng tỷ lệ thành công khi điều trị TTTON cũng như gia tăng tỷ lệ có thai tự nhiên. Đối với trẻ gái HC BTĐN không béo phì, tình trạng cường insulin máu không phải là hiếm gặp và liên quan với dư thừa mỡ gan – mỡ tạng. Phối hợp ba SPIOMET làm giảm đáng kể tỷ lệ mỡ tạng, giảm androgen máu bền vững hơn, và tỷ lệ rụng trứng cao gấp ba lần so với dùng thuốc viên ngừa thai phối hợp.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1935;29(2):181–91.
2. Gynecology ( E S K. Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: A Prospective Study\* [Internet]. 1998. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/83/9/3078/2865186>
3. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. 2016; Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/37/5/467/2567094>
4. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2018 Aug 1;110(3):364–79.
5. Kim CH, Chon SJ, Lee SH. Effects of lifestyle

modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2020 Dec 1;10(1).

6. Wu Y, Tu M, Huang Y, Liu Y, Zhang D. Association of Metformin With Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*. 2020 Aug 3;3(8):e2011995.
7. Sam S, Ehrmann DA. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome.
8. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. Vol. 107, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2017. p. 840–7.
9. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertility and Sterility*. 2008 Sep;90(3):714–26.
10. Erel CT, Senturk LM. The impact of body mass index on assisted reproduction. Vol. 21, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2009. p. 228–35.
11. Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2015 May 1;29(4):498–506.
12. Nikokavoura EA, Johnston KL, Broom J, Wrieden WL, Rolland C. Weight loss for women with and without polycystic ovary syndrome following a very low-calorie diet in a community-based setting with trained facilitators for 12 weeks. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2015 Oct 14;8:495–503.
13. Drab SR. SCIENCE BENTHAM Send Orders for Reprints to [reprints@benthamscience.ae](mailto:reprints@benthamscience.ae) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes: A Clinical Update of Safety and Efficacy. *Current Diabetes Reviews*. 2016;12:403–13.
14. Niafar M, Pourafkari L, Porhomayon J, Nader N. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries. Vol. 293, *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Springer Verlag; 2016. p. 509–15.
15. Frøssing S, Nylander M, Chabanova E, Frystyk J, Holst JJ, Kistorp C, et al. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018 Jan 1;20(1):215–8.
16. Nylander M, Frøssing S, Clausen H v., Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017 Jul 1;35(1):121–7.
17. Salamun V, Jensterle M, Janez A, Bokal EV. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *European Journal of Endocrinology*. 2018 Jul 1;179(1):1–11.

18. Liu X, Zhang Y, Zheng SY, Lin R, Xie YJ, Chen H, et al. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2017 Dec 1;87(6):767–74.
19. Lyu X, Lyu T, Wang X, Zhu H, Pan H, Wang L, 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. Vol. 2021, *International Journal of Endocrinology*. Hindawi Limited; 2021.
20. Ghandi S, Aflatoonian A, Tabibnejad N, Hossein M, Moghaddam S. The effects of metformin or orlistat on obese women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized open-label study. *GONADAL PHYSIOLOGY AND DISEASE*.
21. Moini A, Kanani M, Kashani L, Hosseini R, Hosseini L. Effect of orlistat on weight loss, hormonal and metabolic profiles in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial.
22. Graff SK, Mario FM, Ziegelmann P, Spritzer PM. Effects of orlistat vs. metformin on weight loss-related clinical variables in women with PCOS: Systematic review and meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2016 Jun 1;70(6):450–61.
23. Metwally M, Amer S, Li TC, Ledger WL. An RCT of metformin versus orlistat for the management of obese anovulatory women. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/24/4/966/631197>
24. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, Rigby AS, Qamar U, Abbas J, et al. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. *Clinical Endocrinology*. 2019 Jun 1;90(6):805–13.
25. Ibáñez L, Díaz M, García-Beltrán C, Malpique R, Garde E, López-Bermejo A, et al. Toward a Treatment Normalizing Ovulation Rate in Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. 2020;4(5). Available from: <https://academic.oup.com/jes/article/4/5/bvaa032/5805163>
26. Froment P, Touraine P. Thiazolidinediones and fertility in polycystic ovary syndrome (PCOS). *PPAR Research*. 2006;
27. Armanini D, Andrisani A, Bordin L, Sabbadin C. Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome. Vol. 17, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 1713–5.
28. Ibáñez L, del Río L, Díaz M, Sebastiani G, Pozo ÓJ, López-Bermejo A, et al. Normalizing Ovulation Rate by Preferential Reduction of Hepato-Visceral Fat in Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Adolescent Health*. 2017 Oct 1;61(4):446–53.