

A utilização de agonistas dos receptores de GLP-1 em pacientes obesas com Síndrome do Ovário Policístico: uma revisão integrativa de literatura

The role of GLP-1 receptor agonists in obese patients with Polycystic Ovary Syndrome: an integrative review of the literature

El uso de agonistas del receptor GLP-1 en pacientes obesas con Síndrome de Ovario Poliquistico: una revisión integradora de la literatura

Recebido: 11/09/2023 | Revisado: 17/09/2023 | Aceitado: 18/09/2023 | Publicado: 20/09/2023

Julia Lais de Sá Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5228-6780>
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: juliahgomes99@gmail.com

Helena Amédée Péret Motta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3341-1837>
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: helena.mott@hotmail.com

Maria Luisa Filogônio Resende Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8126-6915>
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: malu.resende@hotmail.com

Júlia Abreu Dorneles

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4601-5910>
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: jabreudorneles@gmail.com

Sarah Barbosa Leal

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7329-4011>
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: sarah.bleal@hotmail.com

Luiza de Oliveira Paculdino

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6660-344X>
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: paculdinoluiza@gmail.com

Lunamaris Amaral Soares

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5894-3020>
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: lunamarisamaral@gmail.com

Isabella Neves Brito de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4521-8121>
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: isabellanba@hotmail.com

Bruna Gil Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6740-7521>
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: brunagilcampos@gmail.com

Victor Hugo Martins Paula da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2461-9950>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: victorvhugo@hotmail.com

Resumo

Introdução: A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) está associada à disfunção ovariana, ao hiperandrogenismo e à resistência insulínica (RI). Sabe-se que a obesidade é um dos principais fatores relacionados às causas da RI, de forma que o tratamento de ambas envolve, em associação ou não a opções farmacológicas, medidas para a perda de peso. Atualmente, não existe uma medicação específica para tratar a SOP e, portanto, a opção da utilização dos agonistas dos receptores de GLP-1 (GLP-1RAs) nessa associação, corresponde ao objetivo do presente trabalho. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa acerca do uso de GLP-1RAs em pacientes obesas com SOP. Utilizou-se dados das bases Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed), a partir do

cruzamento dos descritores “Polycystic Ovary Syndrome”, “Obesity”, “Treatment”, “Liraglutide” e “GLP-1 receptor agonists”, para responder à questão formulada através da estratégia PICO. Resultados e discussão: A SOP é uma condição independente da obesidade, porém extremamente estimulada por ela. No tratamento da SOP, tem-se, comumente, o uso de metformina, mas estudos demonstraram superioridade dos GLP-1RAs na redução do IMC, da circunferência abdominal e do peso, porém, acerca da frequência menstrual, ainda existem dúvidas. Diante disso, a associação das duas opções de fármacos tem-se mostrado benéfica. Conclusão: A associação obesidade/RI e SOP intensifica o quadro da doença e o uso de GLP-1RAs mostra-se majoritariamente benéfico em pacientes obesas ou com sobrepeso. Porém, pesquisas são necessárias para encontrar um tratamento mais eficaz.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico; Receptor de GLP-1; Liraglutida; Obesidade.

Abstract

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is associated with ovarian dysfunction, hyperandrogenism and insulin resistance (IR). It is known that obesity is one of the main factors related to the causes of IR, so the treatment of both involves, in association or not with pharmacological options, weight loss measures. Currently, there is no specific medication to treat PCOS and, therefore, the option of using GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in this combination corresponds to the objective of the present work. **Methodology:** This is an integrative review on the use of GLP-1RAs in obese patients with PCOS. Data from the Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and National Library of Medicine (PubMed) databases were used, by crossing the descriptors “Polycystic Ovary Syndrome”, “Obesity”, “Treatment”, “Liraglutide” and “GLP-1 receptor agonists”, to answer the question formulated through the PICO strategy. **Results and Discussion:** PCOS is a condition independent of obesity, but extremely stimulated by it. In the treatment of PCOS, metformin is commonly used, but studies have demonstrated the superiority of GLP-1RAs in reducing BMI, waist circumference and weight, however, regarding menstrual frequency, there are still doubts. Therefore, the association of the two drug options has proven to be beneficial. **Conclusion:** The association of obesity/IR and PCOS intensifies the disease and the use of GLP-1RAs is mostly beneficial in obese or overweight patients. However, research is needed to find a more effective treatment.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome; GLP-1 receptor; Liraglutide; Obesity.

Resumen

Introducción: El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) se asocia con disfunción ovárica, hiperandrogenismo y resistencia a la insulina (RI). Se sabe que la obesidad es uno de los principales factores relacionados con las causas de la RI, por lo que el tratamiento de ambas pasa por, asociado o no a opciones farmacológicas, medidas de pérdida de peso. Actualmente, no existe ningún medicamento específico para tratar el SOP y, por tanto, la opción de utilizar agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1RA) en esta combinación corresponde al objetivo del presente trabajo. **Metodología:** Esta es una revisión integradora. Se utilizaron datos de las bases de datos Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Biblioteca Científica Electrónica en Línea (SciELO) y Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), cruzando los descriptores “Síndrome de Ovario Poliquístico”, “Obesidad”, “Tratamiento”, “Liraglutida”. y “agonistas del receptor GLP-1”, para responder a la pregunta formulada a través de la estrategia PICO. **Resultados y Discusión:** El SOP es una condición independiente de la obesidad, pero extremadamente estimulada por ésta. En el tratamiento del SOP se utiliza comúnmente metformina, pero los estudios han demostrado la superioridad de los GLP-1RA para reducir el IMC, la circunferencia de la cintura y el peso, sin embargo, en cuanto a la frecuencia menstrual, aún existen dudas. Por tanto, la asociación de las dos opciones farmacológicas ha demostrado ser beneficiosa. **Conclusión:** La asociación obesidad/RI y SOP intensifica la enfermedad y el uso de GLP-1RA es mayoritariamente beneficioso en pacientes obesos o con sobrepeso. Sin embargo, se necesita investigación para encontrar un tratamiento más eficaz.

Palabras clave: Síndrome de Ovario Poliquístico; Receptor de GLP-1; Liraglutida; Obesidad.

1. Introdução

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma desordem heterogênea que afeta grande parte da população feminina no período pré-menopausa ao redor do mundo, estima-se que sua prevalência esteja entre 6 e 20%, dependendo da população avaliada e dos critérios diagnósticos adotados. Dentre as disfunções endócrinas que acometem as mulheres, a SOP é uma das mais comuns e está associada à disfunção ovariana (oligovulação e morfologia policística dos ovários), ao excesso de androgênios (hiperandrogenismo) e à resistência à insulina (RI). Não existe, ainda, um consenso mundial acerca dos critérios

diagnósticos da SOP, porém o Consenso de Rotterdam (instituído em 2003 e revisado em 2012) é o mais utilizado na prática clínica, o qual leva em consideração, para o diagnóstico, pelo menos, dois dos seguintes três itens: hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, oligo-amenorreia e critérios ultrassonográficos (FEBRASGO, 2023; Sadeghi et al., 2022).

A SOP, como uma desordem endócrino-metabólica, proporciona um desequilíbrio entre os níveis de LH e FSH, a partir de fatores que alteram a pulsatilidade do GnRH, sendo que LH se torna predominante em relação ao FSH e, dessa maneira, o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (HHG) passa a funcionar de maneira não fisiológica. Estima-se, atualmente, que a RI e a hiperinsulinemia são fatores protagonistas dos mecanismos fisiopatológicos da SOP e, por mais que diversos órgãos possam estar com a sensibilidade à insulina reduzida, o ovário e as adrenais parecem continuar sendo sensibilizadas pela insulina, que está aumentada nessas situações e, portanto, passa a atuar como uma cogonadotrofina no ovário, a facilitar a secreção das glândulas adrenais, a desestimular a produção de SHBG no fígado e a modular a pulsatilidade do LH (Escobar-Morreale, 2018; FEBRASGO, 2023).

O fenótipo clássico da SOP, que é definido pela presença de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, alopecia e seborreia) e oligovulação (disfunção menstrual, subfertilidade e hiperplasia endometrial), é o que está mais associado à RI e às comorbidades metabólicas, as quais estão menos presentes na SOP ovulatória e na não hiperandrogênica (Escobar-Morreale, 2018). Dessa forma, sendo a obesidade um dos fatores mais bem elucidados em relação às causas da RI, a doença passa a estar diretamente associada à SOP, de maneira que, aproximadamente, 50% das mulheres com SOP são obesas ou estão em sobrepeso. Além disso, as mulheres com SOP apresentam predisposição ao acúmulo de gordura visceral, fator importante na gênese da inflamação crônica de baixo grau e que também atua nos mecanismos fisiopatológicos da SOP. Além disso, existem alguns fatores que promovem e/ou estão associados à obesidade na SOP, são eles: feto PIG ou GIG, SOP materna, hiperandrogenismo intraútero, pubarca precoce, menarca precoce ou tardia, uso de ácido valproico e elevação dos níveis de adipocinas inflamatórias (Glueck & Goldenber, 2019).

A obesidade, uma doença crônica, representa uma pandemia global que tem impactos negativos na saúde, levando a um aumento da morbimortalidade desses pacientes, e, do ponto de vista ginecológico, está associada ao aumento do risco de subfertilidade e infertilidade devido ao prejuízo no funcionamento do eixo HHG, à redução da qualidade dos oócitos e à redução da receptividade endometrial, fator que também prejudica mulheres portadoras de SOP (Popoviciu et al., 2023; Cena et al., 2020). A obesidade promove a RI com o desenvolvimento da hiperinsulinemia compensatória, o que culmina em aumento da adipogênese e reduz a lipólise, resultando, também, em lipotoxicidade; em consonância, o aumento de adipocinas inflamatórias em obesos, que também estimulam a hiperinsulinemia e, conseqüentemente, induzem a maior adiposidade central, finaliza em um ciclo de feedback vicioso, portanto, mulheres obesas com SOP aparentemente experimentam um fenótipo mais severo da SOP, com sintomas mais pronunciados (Glueck & Goldenber, 2019).

O tratamento da SOP tem como objetivo combater as manifestações hiperandrogênicas e prevenir e/ou tratar as repercussões metabólicas, de forma que, antes do tratamento farmacológico, as pacientes, preferencialmente, devem aderir a mudanças dos hábitos de vida, sendo um dos objetivos a redução do peso. Atualmente não existe uma medicação específica para a SOP aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), sendo assim, as opções farmacológicas são baseadas em evidências científicas, porém, são utilizados de maneira off-label. Dentre as opções terapêuticas implementadas, os contraceptivos orais combinados e a metformina são escolhas comuns, entretanto, outras opções, como antagonistas dos receptores de aldosterona, drogas antiestrogênicas, inibidores da aromatase, estatinas, inibidores do SGLT2, inibidores da DPP-4, agonistas dos receptores de GLP-1 e outros podem ser opções viáveis de acordo com o quadro clínico. Ainda assim, é essencial, portanto, o progresso de pesquisas e o desenvolvimento de novas drogas e da especificidade de certos tratamentos acerca da SOP, com o objetivo de melhorar o manejo de tal condição, que atualmente não é 100% efetivo (Sadeghi et al., 2022).

Nesse sentido, o GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon), um hormônio peptídico secretado pelas células L intestinais que promove a secreção de insulina, tem diversos efeitos fisiológicos, incluindo a melhora da RI, a inibição do apetite e da ingestão de alimentos, o retardar do esvaziamento gástrico e a redução do peso corporal. Dessa forma, em mulheres com SOP, sendo que até 70% apresentam RI e até 80% estão em sobrepeso/obesidade, o uso de agonistas dos receptores de GLP-1 poderia proporcionar a melhora de distúrbios metabólicos - como atuação na sensibilidade à insulina -, a estabilização das disfunções menstruais, a melhora dos índices de gravidez e o controle do peso, além de outras especificidades, sem causar hipoglicemia, o que justificaria seu uso principalmente em mulheres obesas com SOP (Han et al., 2019; Siamashvili & Davis, 2021). Dessa forma, a presente revisão integrativa de literatura buscará elucidar as atuais evidências acerca da implementação terapêutica de agonistas dos receptores de GLP-1 (liraglutida, dulaglutida, exenatida, lixisenatida e tirzepatida) em pacientes obesas com SOP.

2. Metodologia

Realizou-se uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (De Souza, 2010).

Utilizou-se a estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome) para a definição da pergunta norteadora do trabalho e, assim, formulou-se a questão central que orientou o estudo a partir do questionamento: “Quais os benefícios da utilização dos GLP-1RAs em pacientes obesas e com SOP?”. Dessa forma, observa-se o P: “Pacientes obesas e com SOP”; I “Não se aplica”; “C: Pacientes com SOP não obesas e pacientes obesas sem SOP”; O: “Avaliar as evidências, positivas e/ou negativas da utilização dos GLP-1RAs e suas repercussões nessas pacientes”.

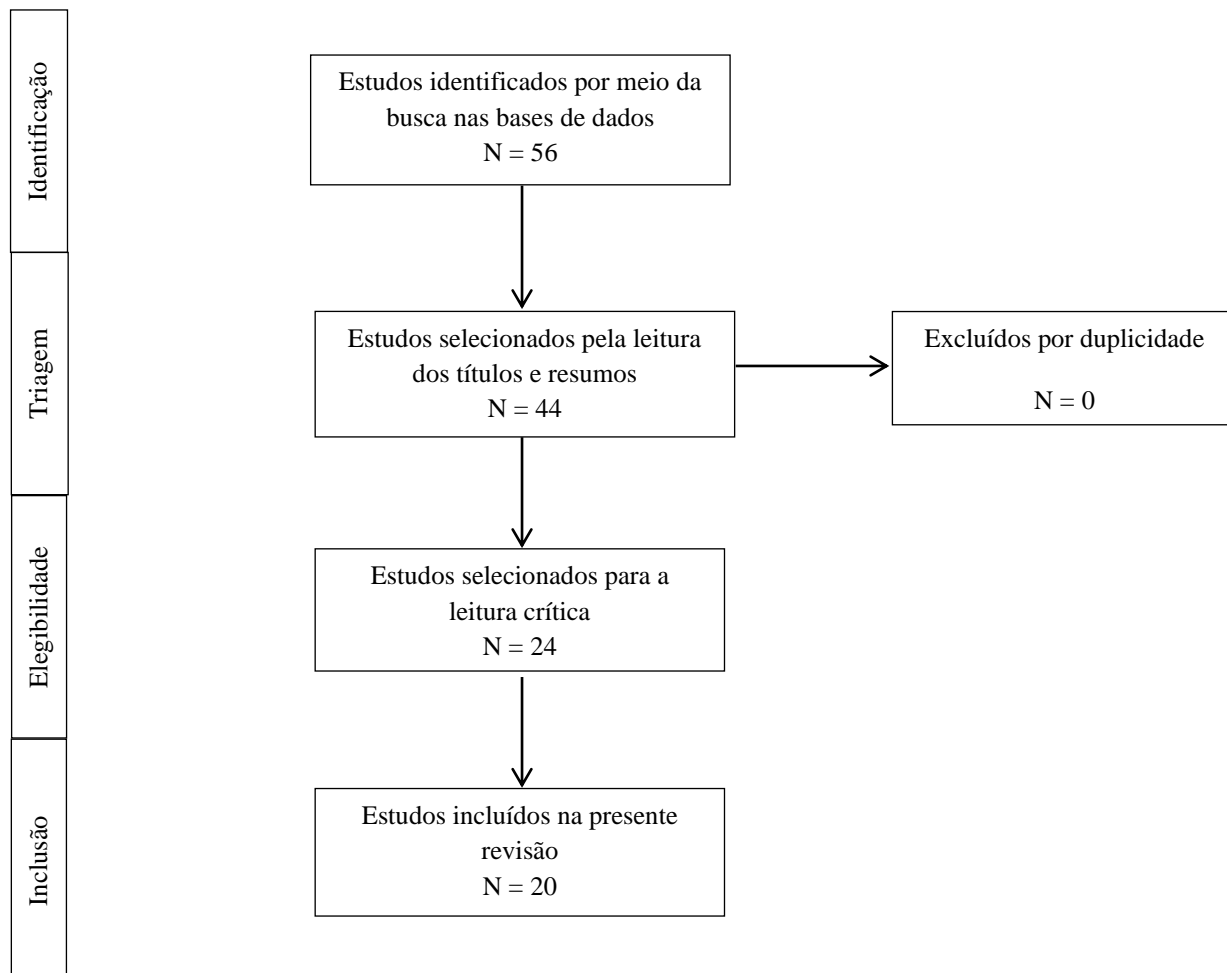
A seleção dos artigos iniciou-se por uma leitura prévia do resumo, a fim de verificar a associação ao tema, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed (US National Library of Medicine), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Scholar, com a combinação dos seguintes descritores: “Polycystic Ovary Syndrome”, “Obesity”, “Treatment”, “Liraglutide” e “GLP-1 receptor agonists”. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

Como critérios de inclusão, limitou-se artigos escritos em inglês, português e espanhol, publicados no período entre 2017 e 2023, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem inteiramente disponíveis no seu formato digital. Dentre os critérios de exclusão, foram excluídas análises, mapas de evidências, dissertações e monografias, além de não serem utilizados artigos que não tivessem enfoque na utilização de GLP-1RAs como estratégia terapêutica na SOP associada a obesidade, como por exemplo, aqueles que se limitaram ao tratamento com outras classes de fármacos, ao tratamento da SOP não associada a obesidade e/ou sobrepeso e ao tratamento não farmacológico da SOP/obesidade.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 56 artigos, com a maioria deles concentrada no PubMed, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 44 artigos foram selecionados e 12 excluídos por não contemplarem a temática proposta. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 24 artigos não foram utilizados por não enquadrarem nos critérios de inclusão. Assim, foram selecionados 20 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se

um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados. Na Figura 1, pode-se observar um resumo da metodologia adotada.

Figura 1 – Organização e seleção dos artigos utilizados para o desenvolvimento do presente trabalho.



Fonte: Autores (2023).

3. Resultados e Discussão

Frente aos artigos selecionados, foram organizados, resumidamente, no Quadro 1, os principais artigos utilizados para compor o *corpus* da pesquisa, de forma que nela observa-se o ano da publicação, o autor, o título do trabalho e os principais achados relacionados à utilização de agonistas dos receptores de GLP-1 no tratamento da SOP associada à obesidade.

Quadro 1 - Principais trabalhos utilizados para a composição da presente revisão integrativa de literatura.

Autor	Título	Principais achados
Ma et al., 2021	The therapeutic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and metformin on polycystic ovary syndrome	Agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) ou combinação de GLP-1RAs e metformina parecem oferecer maiores benefícios na perda de peso e na RI, quando comparado com apenas metformina para mulheres com obesidade e SOP.
Nylander et al., 2017	Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial	Neste estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, o GLP-1RAs, liraglutida, apresentou benefícios na disfunção ovariana em mulheres com sobrepeso e SOP, além de melhorar a regularidade do sangramento, redução níveis de testosterona livre e perda de peso substancial foram observados. A Liraglutida pode servir como tratamento em mulheres com sobrepeso e SOP.
Han et al., 2019	GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a Systematic review and meta-analysis	Os GLP-1RAs são superiores à metformina para melhorar a sensibilidade à insulina. No entanto, não foi demonstrada qualquer diferença significativa entre o GLP-1RA e a metformina em termos de melhora da frequência menstrual e da diminuição da testosterona sérica e no índice de androgênios livres. Atenção especial deve ser direcionada aos efeitos adversos dos GLP-1RA, como náuseas e cefaleias.
Papaetis et al., 2020	Liraglutide: New perspectives for the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome	A terapia com liraglutida parece ser efetiva na redução do peso corporal, do IMC e da circunferência abdominal de mulheres em sobrepeso/obesas com SOP. Além disso, houve melhora dos níveis de testosterona livre e da SHBG. Melhores padrões metabólicos e hormonais foram identificados após a combinação entre liraglutida e metformina, sendo observado aumento da frequência menstrual e efeitos positivos na reprodução.
Frossing et al., 2018	Effects of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial	O uso da liraglutida em pacientes com SOP associada a sobrepeso/obesidade resultou em perda de peso significativa, redução do tecido adiposo visceral, na redução da gordura hepática e na redução na prevalência da doença hepática não alcoólica em dois terços.
Peeva et al., 2022	Association between obesity in women with polycystic ovary syndrome and adverse obstetric outcomes	A obesidade aumenta o risco de complicações específicas durante a gravidez e durante o parto em mulheres com SOP, especificamente no que diz a respeito de distúrbios hipertensivos, diabetes mellitus gestacional, corioamnionite e aumento das taxas de cesariana. A associação não mostrou predispor a elevação do risco de parto pré-maturo, que normalmente já é aumentado pela obesidade.
Elkind-Hirsch et al., 2022	Liraglutide 3mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study	57% dos pacientes alcançaram uma redução do peso de 5% ou mais e 29.5% dos pacientes 10% ou mais, no grupo intervenção. O índice de androgênios livres (FAI) reduziu significativamente, já no grupo placebo o FAI médio aumentou ligeiramente. Os EA gastrointestinais, na sua maioria ligeiros a moderados, foram registados em 58,2% dos indivíduos com LIRA 3 mg e em 18,5% dos indivíduos com PL. O LIRA 3 mg, uma vez por dia, parece ser superior ao PL na redução da circunferência abdominal e da androgenicidade e na melhoria dos parâmetros cardiometabólicos em mulheres com SOP e obesidade.
Lyu et al., 2020	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	Os resultados indicaram que os GLP-1RAs sozinhos ou combinados com metformina foram associados a uma maior perda de peso e a uma redução mais evidente da circunferência abdominal e do IMC, quando comparados com a metformina isolada. Os GLP-1RAs combinados com a metformina foram uma melhor escolha para pacientes com SOP que tiveram uma resposta fraca aos GLP-1RAs isoladamente ou à metformina isoladamente em termos de perda de peso.
Anala et al., 2023	The Potential Utility of Tirzepatide for Management of Polycystic Ovary Syndrome	A tirzepatida mostrou-se eficiente para o tratamento da RI e na redução do peso corporal, por isso pode ser considerado um tratamento potencial para mulheres com SOP. A tirzepatida pode ser favorável a microbiota intestinal, uma das possíveis causas da SOP. Deve-se ter cautela em utilizar a tirzepatida em associação a contraceptivos orais, pois ela pode influenciar na ação deles.

Zhang et al., 2022	Effects of a Dulaglutide plus Calorie-Restricted Diet versus a Calorie-Restricted Diet on Visceral Fat and Metabolic Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial	Após o grupo que recebeu dulaglutida + dieta com restrição calórica e o grupo apenas com a dieta atingirem uma perda de peso de 7%, não houve diferença entre os níveis de redução da adiposidade visceral. A combinação parece proporcionar maior eficiência para alcançar a perda de peso e benefícios adicionais na HbA1c e na glicemia pós-prandial. Após uma perda de peso equivalente nos dois grupos, não se observou diferença na frequência menstrual, na pressão arterial, nos níveis de insulina e nos lipídeos.
Cena et al., 2020	Obesity, polycystic ovary syndrome and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists	Devido as evidências positivas acerca da utilização de GLP-1RAs em pacientes com ou sem DM, sozinho ou em associação a metformina, essa pode ser uma estratégia válida para pacientes com SOP. Os GLP-1RAs podem ser um aliado no pré-tratamento buscando uma redução de peso para aquelas mulheres que buscam a gravidez, principalmente naquelas que irão utilizar a reprodução assistida.
Liu et al., 2017	Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome	A terapia com exenatida a curto prazo foi associada a uma perda de peso significativa e a uma redução da adiposidade central, o que pode explicar ainda mais as melhorias na resistência à insulina, nos marcadores inflamatórios e no ciclo menstrual, o que pode contribuir para aumentar as taxas de gravidez em mulheres em sobrepeso/obesas com SOP.
Popoviciu et al., 2023.	Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials	Devido à complexidade dos sistemas biológicos, o efeito final do GLP-1 no eixo HPG é multifatorial e parece integrar outros fatores metabólicos e endócrinos sinérgicos e contrabalançantes. Além disso, o GLP-1 parece ter um efeito direto anti-fibrótico e anti-inflamatório direto nos tecidos reprodutivos periféricos. Estudos clínicos e a distribuição fisiológica do GLP-1RA sugerem que o GLP-1 pode desempenhar um papel vital como sinal modulador entre os sistemas metabólico e reprodutivo.

Fonte: Autores (2023).

3.1 A obesidade, a inflamação crônica, a resistência à insulina e a SOP

A SOP, de maneira intrínseca, é uma condição inflamatória e independente da obesidade, logo, concentrações elevadas de IL-6 e adiponectina reduzida podem ser observadas em mulheres jovens e não obesas. As baixas concentrações de adiponectina estão diretamente relacionadas à RI e a adiposidade visceral (FEBRASGO, 2023). A obesidade é um estado de inflamação crônica de baixo grau, e, dessa forma, o acúmulo de adipócitos, principalmente na forma de gordura visceral, promove a liberação de citocinas inflamatórias, a redução da adiponectina (que tem papel de reduzir a secreção de LH na hipófise, de estimular a secreção de estradiol na granulosa e está associada à produção de androgênios ovarianos) e a resistência à leptina (altas concentrações de leptina, secretada por adipócitos, inibem mRNA de aromatase nas células da granulosa, interrompendo a conversão de androgênios em estrogênios). Além disso, um dos grandes fatores que induzem ao acúmulo de gordura em região visceral é o hiperandrogenismo (Sadeghi et al., 2022).

Em mulheres obesas e com SOP, a redução dos níveis da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) parece ser mais intensa, fazendo com que os níveis de testosterona livre estejam ainda maiores, contribuindo para o hiperandrogenismo. A redução da produção de SHBG ocorre porque, em um estado de lipotoxicidade, o acúmulo de lipídeos no fígado reduz os níveis de HNF-4 α , levando a uma redução da produção de SHBG. O hiperandrogenismo atua na supregulação do hormônio antimulleriano (AMH), reduz os níveis de IGF-II no fluido folicular, aumenta, indiretamente, os níveis de LH, modula os receptores GABA ativando neurônios GnRH, promove a RI, a inflamação, o estresse oxidativo, reduz a mobilização de GLUT-4 para a membrana, reduz a degradação de insulina pelo fígado e estimula a deposição do tecido adiposo visceral (Glueck & Goldenber, 2019).

De tal maneira, pode-se entender a complexa fisiopatologia da SOP como um ciclo vicioso, extremamente relacionado/estimulado pela obesidade. Nesse ciclo, tem-se o hiperandrogenismo favorecendo a adiposidade visceral (AV) (e

os pontos citados acima) e a AV, por sua vez, induzindo a RI, a hiperinsulinemia compensatória e o estado inflamatório crônico. A insulina elevada atua não só nos ovários, mas interfere diretamente/indiretamente na pulsatilidade da secreção do LH, nos ovários e nas adrenais, facilitando, novamente, a secreção de androgênios (Escobar-Morreale, 2018). Em concomitância, temos o ciclo da obesidade ocorrendo e, ao que tudo indica, atuando de maneira sinérgica, uma vez que a obesidade promove a RI e gera testosterona pela androstenediona circulante, enquanto suprime a produção de gonadotrofinas. Dessa maneira, entende-se o motivo de a redução do peso, em pelo menos 5%, proporcionar um impacto positivo no sistema endócrino, evidenciado pelo padrão ovulatório e pela redução dos níveis de estrogênios na SOP; por outro lado, a manutenção da obesidade intensifica as manifestações da condição patológica (Glueck & Goldenber, 2019; Bazzi & Schon, 2022).

3.2 O uso da metformina versus o uso de agonistas dos receptores de GLP-1 em pacientes obesas com SOP

A metformina é a droga mais comumente utilizada na SOP quando o alvo é a redução da RI, contudo sua eficácia terapêutica nem sempre é satisfatória e, portanto, o uso de agonistas dos receptores de GLP-1 (GLP-1RAs) poderia ser uma escolha na busca da melhora da RI e da redução do peso. Os mecanismos de ação da metformina estão relacionados a vários aspectos, como a redução da gliconeogênese hepática, o que leva a redução dos níveis de insulina, a inibição do centro do apetite hipotalâmico e alterações na microbiota intestinal, não obstante, os GLP-1RAs atuam inibindo o apetite, aumentando a saciedade através da ligação a receptores hipotalâmicos, retardam o esvaziamento gástrico e inibem o peristaltismo ao ligarem-se a receptores no TGI (Lyu et al., 2021; Ma et al., 2021).

Além disso, estima-se que os GLP-1RAs atuem, também, no metabolismo dos lipídeos, por meio da redução dos níveis de triglicerídeos (principalmente no fígado e no tecido mesentérico), do colesterol total e de ácidos graxos não esterificados, bem como também poderiam reduzir os níveis de leptina e aumentar os níveis de adiponectina. Os GLP-1RAs poderiam limitar a hipertrofia dos adipócitos, estimular a lipólise e reduzir a expressão da enzima ácido graxo sintetase, reduzindo, dessa forma, a lipogênese, fator central da SOP. Em pacientes DM2, mas ainda não confirmado em mulheres com SOP, os GLP-1RAs têm ação contra o estresse oxidativo, por meio da ativação de genes específicos. Por fim, o perfil inflamatório também parece ser beneficiado pelos GLP-1RAs, através da inibição da infiltração de macrófagos no tecido adiposo com consequente redução da liberação de IL-6, TNF- α e MCP-1 e inibição do NF- κ B (observado com a exenatida) (Anala et al., 2023; Popoviciu et al., 2023).

Ma et al., 2021, identificaram que, em comparação a metformina, o tratamento com GLP-1RA parece ser superior em relação à redução do IMC, do modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR), da circunferência abdominal (CA) e proporcionou maior benefício na redução do peso, porém, quanto a melhora da frequência menstrual, os GLP-1RAs pareceram não ser superiores ou mostraram-se equivalentes a metformina. Além disso, estima-se que a associação entre liraglutida e metformina, por doze semanas, é superior a metformina sozinha quando a intenção é a melhora das taxas de sucesso do processo de fertilização *in vitro* em mulheres com SOP. Da mesma forma, de maneira geral, o esquema de terapia combinada, liraglutida mais metformina, pareceu atuar melhor do que a monoterapia com a liraglutida. Já em relação aos efeitos colaterais, não houve diferenças significantes em relação ao TGI, porém os GLP-1RAs parecem proporcionar maiores taxas de náuseas e cefaleias (Ma et al., 2020).

Nesse sentido, Han et al., 2019, em uma meta-análise, observaram que os GLP-1RAs são mais efetivos para melhora da RI e da redução da circunferência abdominal (ponto extremamente relevante para pacientes obesas). Observou-se maior índice de cefaleia e náuseas como efeitos adversos (EA) dos GLP-1RAs. Em relação à melhora da frequência menstrual, não houve consenso sobre a superioridade dos GLP-1RAs sobre a metformina. O grupo concluiu que a escolha dessa classe de medicamento seria uma boa opção para pacientes obesas com SOP, especialmente naquelas com RI associada (40 a 60% das mulheres com SOP).

Os efeitos colaterais dos GLP-1RAs, especificamente da liraglutida, são mais comuns quando a administração acontece na dose máxima, 3mg/dia. Entretanto, esses efeitos podem ser atenuados por diversas estratégias, como a adoção do período prolongado de escalonamento da dose, que consiste no aumento da dose em 0.3mg ao invés de 0.6mg e dividindo a dose a cada 12h. Além disso, quando ocorre a associação entre liraglutida na dose diária de 1,2mg, combinada com a metformina, as náuseas também aparentam ser menos comuns, o que pode ser devido à baixa dose (Papaetis et al., 2020).

A associação entre a metformina e a liraglutida parece apresentar efeito concomitante/sinérgico, sendo que essa combinação parece ser valiosa para pacientes que precisam de benefícios metabólicos e hormonais, principalmente após não responderem a modificação dos hábitos de vida, com ou sem metformina. Além dos efeitos supracitados, em relação à dosagem de androstenediona, a combinação entre liraglutida e metformina parece ser mais eficiente do que qualquer monoterapia, bem como a taxa de gravidez parece ser elevada quando ocorre a terapia dupla no período pré-concepcional, em comparação com a monoterapia com metformina. A segurança do uso da liraglutida durante a gravidez ainda não está bem esclarecida (Papaetis et al., 2020; Lyu et al., 2021).

3.3 Evidências acerca do uso de GLP-1RAs em pacientes obesas com SOP

Nylander et al., 2017, em um estudo randomizado, duplo cego e placebo controlado, com 44 mulheres na intervenção e 21 no grupo placebo, envolvendo a utilização de liraglutida durante 26 semanas, identificaram melhora na disfunção ovariana na população com sobrepeso, melhora nas taxas de sangramento, redução da testosterona livre (com a testosterona total inalterada) e queda do peso corporal. Na escala de Ferriman-Gallway não houve alterações, o que pode ter acontecido devido ao curto período de acompanhamento. No grupo que recebeu a liraglutida, observou-se redução da glicemia de jejum e da HbA1c, quando comparadas ao grupo placebo, identificando os benefícios acerca da RI. A causa da melhora no padrão de sangramento não foi conclusiva, gerando hipóteses sobre uma consequência da redução do peso, ou sobre um efeito direto da liraglutida.

Em um trabalho semelhante, Frossing et al., 2017, conduziram um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, com 72 mulheres, que receberam liraglutida na dose de 1.8mg/dia durante 26 semanas. Nesse trabalho, os pesquisadores identificaram, no grupo intervenção, redução do tecido adiposo visceral (19%), do tecido gorduroso hepático (44%) e uma pequena redução do peso incluindo massa magra e gorda; a prevalência da doença hepática alcoólica não gordurosa caiu em dois terços, os parâmetros glicêmicos melhoraram e os níveis de leptina reduziram, porém os níveis de adiponectina e de glucagon mantiveram-se inalterados; houve aumento dos níveis de SHBG e redução dos níveis de testosterona livre.

Elkind-Hirsch et al., 2022, analisaram 55 mulheres (com diagnóstico de SOP e $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) que receberam 3mg de liraglutida durante 32 semanas em comparação ao grupo placebo ($n=27$, com os mesmos critérios). Ao final do período, o grupo identificou a redução de pelo menos 5% do peso em 57% das pacientes do grupo intervenção e pelo menos 10% em 29.5% das mulheres desse mesmo grupo, números maiores que o dobro no grupo placebo, além da redução da circunferência abdominal. Em relação ao perfil hormonal, o índice de androgênios livres (FAI) caiu significativamente no grupo intervenção (de 6.9 a 5.98) enquanto, no grupo placebo, houve aumento do FAI; a frequência dos ciclos menstruais, no grupo que recebeu a liraglutida, passou de 4.5 ciclos/ano para 8.65 ciclos/ano, enquanto no grupo placebo não houve alteração significativa do padrão. Houve melhora nos resultados do TOTG e no HOMA-RI em mulheres do grupo intervenção. Os níveis de triglicerídeos e a razão TG/HDL caíram, mas não foram alterados os outros parâmetros do perfil lipídico. Portanto, o estudo indicou que o tratamento com liraglutida promoveu melhora no hiperandrogenismo e restauração dos ciclos menstruais em mulheres não diabéticas, obesas e com SOP.

Além da liraglutida, outros GLP-1RAs são escolhas plausíveis para a utilização. A tirzepatida, medicamento eficaz

para melhora da RI e redução do peso, tornou-se, portanto, uma escolha potencial em pacientes com SOP, entretanto o número de evidências ainda é reduzido e o fármaco pode afetar a ação de contraceptivos orais, medicamentos muito utilizados na SOP, além disso, outro fator que poderia favorecer seu uso seria o seu potencial benéfico para a microbiota intestinal, uma das possíveis etiologias da SOP (Anala et al., 2023).

A respeito da dulaglutida, Zhang et al., 2023, analisaram dois grupos, durante seis meses, dos quais as comparações foram feitas após ambos atingirem uma perda ponderal de 7%, foram eles: o grupo que realizou apenas uma dieta com restrição calórica (n=35) e o outro grupo que recebeu a dulaglutida em associação à mesma dieta (n=35). Os pacientes no grupo que combinou a dulaglutida com a dieta alcançaram a perda de peso mais rapidamente e, após ambos atingirem a meta, não houve diferença no parâmetro de redução da gordura visceral. A HbA1c e a glicemia pós-prandial foram parâmetros beneficiados de forma mais intensa no grupo que fez a combinação, mesmo após a perda de peso equivalente, o que pode ser significativo para mulheres obesas e não obesas com SOP. O padrão menstrual não mostrou diferenças após a equivalência da perda ponderal e, de fato, essa análise pode ter sido prejudicada pelo pequeno período de acompanhamento (6 meses). A redução dos níveis de testosterona total e de androstenediona foi semelhante em ambos os grupos, já os níveis de LH, FSH, PRL, DHEAS, SHBG e testosterona livre não apresentaram alterações significativas. Os efeitos colaterais, principalmente náuseas, vômitos e constipação foram na maioria relatados como leves a moderados, sendo mais pronunciados nas duas primeiras semanas e com melhora gradual no primeiro mês.

3.4 Infertilidade, gravidez, obesidade e SOP:

A associação entre obesidade e SOP reverbera, ainda, complicações obstétricas. Sabe-se que tanto a SOP, como a obesidade, são fatores de risco independentes para determinadas condições nesse período, entretanto, assim como ocorre na fisiopatologia da associação, essas complicações parecem sofrer do efeito sinérgico entre a SOP e a obesidade (Cena et al., 2020).

Peeva et al., 2022, em uma extensa coorte retrospectiva com dados populacionais, após a correção de possíveis fatores de confusão, identificaram que a obesidade aumentou o risco do desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional (DMG) em 75% naquelas mulheres com SOP, risco esse que já estaria aumentado em decorrência da SOP ou da obesidade individualmente. Além disso, em mulheres portadoras de SOP, a obesidade confere um risco adicional para distúrbios hipertensivos, elevando em 1.55 o risco de hipertensão gestacional e em 2.17 o risco de preeclâmpsia. Houve a redução da tendência de partos normais nessa população, sendo, portanto, a cesariana estimulada por essa associação. Além disso, as mulheres que sofrem por essa associação aparentam estar 50% mais predispostas a desenvolverem corioamnionite ao serem comparadas com mulheres com SOP não obesas. As taxas de nascimento pré-termo e anomalias congênitas não sofreram alterações (Peeva et al., 2022). A segurança do uso de GLP-1RAs durante a gravidez carece de dados, portanto, mesmo que aquelas mulheres com SOP possam apresentar infertilidade, a contracepção durante o período de uso de GLP-1RAs deve ser assegurada (Teede et al., 2023).

Outras evidências sugerem que o tratamento pré-concepcional com liraglutida em dose baixa (1.2mg/dia) associada a metformina é superior do que o tratamento com metformina isolada, quando analisadas as taxas de gravidez por fertilização *in vitro*. A taxa de gravidez, quando grupos são tratados com liraglutida mais metformina aparenta ser, de maneira geral, expressivamente maior, tanto em relação a gravidez espontânea, quanto em relação a outros métodos, como a fertilização *in vitro* (Cena et al., 2020). Em uma intervenção, dividiu-se mulheres obesas/sobrepeso com SOP em dois grupos, um que recebeu Exenatida 10mcg (2x/dia) durante 12 semanas seguido de metformina 1000mg (2x/dia) por mais 12 semanas e outro que recebeu, durante 24 semanas, somente metformina 1000mg (2x/dia); a taxa de gravidez natural das mulheres que receberam exenatida foi superior (43,60%) a daquelas tratadas com metformina (18,70%). Contudo, essas evidências ainda

carecem de um consenso na literatura, para que um padrão geral seja delimitado acerca da eficácia dessa forma de terapia (Liu et al., 2017).

4. Conclusão

Embora a obesidade e a resistência à insulina (RI) não sejam critérios diagnósticos da Síndrome do Ovário Policístico (SOP), são condições comuns nas pacientes acometidas e estão associadas a doenças reprodutivas e anormalidades metabólicas. Dessa forma, é evidente que a associação entre a obesidade e a SOP atua de maneira sinérgica ao intensificar o quadro e as manifestações clínicas/bioquímicas das pacientes com SOP.

É essencial que, para o controle do quadro da SOP seja adotada a mudança dos hábitos de vida, buscando a redução do peso e da gordura visceral. Uma perda de 5 a 10% de perda do peso corporal pode trazer benefícios óbvios em relação a sintomas endócrino-metabólicos e sobre a fertilidade. Uma vez que a paciente tem dificuldade na realização dessa mudança, o uso dos GLP-1RAs pode ser uma escolha potencial.

Está claro que o uso dos GLP-1RAs promove melhora da RI e redução do peso, e, portanto, é uma chave que integra tanto o tratamento da obesidade como da SOP. A melhora do hiperandrogenismo e da oligomenorreia em decorrência do uso dos GLP-1RAs apresenta justificativas plausíveis e evidências promissoras, porém essa utilização apresenta resultados ainda não coincidentes, dificultando o estabelecimento de um consenso. Ademais, a associação entre o uso da metformina e dos GLP-1RAs, sobretudo a liraglutida, a qual aparentemente possui mais evidências, parece potencializar o efeito de ambos, sendo mais interessante para pacientes com SOP, sobretudo obesas e em sobrepeso. Por fim, a terapia pré-concepção com os GLP-1RAs também parece exercer efeito positivo acerca da fertilidade.

Por mais que a utilização dos GLP-1RAs aparentou ser uma escolha benéfica para o manejo da SOP em pacientes obesas e em sobrepeso, é extremamente necessário que mais pesquisas sejam direcionadas para a utilização de GLP-1RAs nesse grupo de pacientes, uma vez que os tratamentos atuais não são 100% eficazes.

Referências

- Anala, A. D., Sajjad, I., Ibrahim, M., Nanda, M., Naaz, N., & Atkin, S. L. (2023). The Potential Utility of Tirzepatide for the Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 12(14), 4575–4575. <https://doi.org/10.3390/jcm12144575>
- Bazzi, A., & Schon, S. (2022). Beyond diet and exercise: another option for patients with obesity and polycystic ovary syndrome? *Fertility and Sterility*, 118(2), 382–383. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.06.001>
- Cena, H., Chiovato, L., & Nappi, R. E. (2020). Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(8), e2695–e2709. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa285>
- De Souza, T. M., Da Silva, D. M., De Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270–284. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
- Elkind-Hirsch, K. E., Chappell, N., Shaler, D., Stoment, J., & Bellanger, D. (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. *Fertility and Sterility*, 118(2), 371–381. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.027>
- Frøssing, S., Nylander, M., Chabanova, E., Frystyk, J., Holst, J. J., Kistorp, C., Skouby, S. O., & Faber, J. (2017). Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(1), 215–218. <https://doi.org/10.1111/dom.13053>
- Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed. Sao Paulo: Federacao Brasileira das Associacoes de Ginecologia e Obstetricia – FEBRASGO. (2023). 140p. *Serie Orientacoes e Recomendacoes FEBRASGO*, n.1, Comissao Nacional de Ginecologia Endocrina.
- Glueck, C. J., & Goldenberg, N. (2019). Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*, 92, 108–120. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.002>
- Han, Y., Li, Y., & He, B. (2019). GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 39(2), 332–342. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.017>

- Liu, X., Zhang, Y., Zheng, S. Y., Lin, R., Xie, Y. J., Chen, H., Zheng, Y. X., Liu, E., Chen, L., Yan, J. H., Xu, W., Mai, T. T., & Gong, Y. (2017). Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*, 87(6), 767–774. <https://doi.org/10.1111/cen.13454>
- Lyu, X., Lyu, T., Wang, X., Zhu, H., Pan, H., Wang, L., Yang, H., & Gong, F. (2021). 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. *International Journal of Endocrinology*, 2021, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2021/6616693>
- Ma, R., Ding, X., Wang, Y., Deng, Y., & Sun, A. (2021). The therapeutic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and metformin on polycystic ovary syndrome. *Medicine*, 100(23), e26295. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026295>
- Nylander, M., Frøssing, S., Clausen, H. V., Kistorp, C., Faber, J., & Skouby, S. O. (2017). Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reproductive BioMedicine Online*, 35(1), 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.023>
- Papaetis, G. S., Filippou, P. K., Constantinidou, K. G., & Stylianou, C. S. (2020). Liraglutide: New Perspectives for the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Drug Investigation*, 40(8), 695–713. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00942-2>
- Peeva, M., Badeghiesh, A., Baghlaf, H., & Dahan, M. H. (2022). Association between obesity in women with polycystic ovary syndrome and adverse obstetric outcomes. *Reproductive BioMedicine Online*, 45(1), 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.02.007>
- Popoviciu, M. S., Păduraru, L., Yahya, G., Yahya, G., & Cavalu, S. (2023). Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10449–10449. <https://doi.org/10.3390/ijms241310449>
- Sadeghi, H. M., Adeli, I., Calina, D., Docea, A. O., Mousavi, T., Daniali, M., Nikfar, S., Tsatsakis, A., & Abdollahi, M. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>
- Siamashvili, M., & Davis, S. N. (2021). Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 14(9), 1081–1089. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1933433>
- Teede, H. J., Tay, C. T., Laven, J. J. E., Dokras, A., Moran, L. J., Piltonen, T. T., Costello, M. F., Boivin, J., Redman, L. M., Boyle, J. A., Norman, R. J., Mousa, A., Joham, A. E., & International PCOS Network (2023). Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, dgad463. Advance online publication. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad463>
- Zhang, Y., Qu, Z., Lu, T., Shao, X., Cai, M., Dilimulati, D., Gao, X., Mao, W., Hu, F., Su, L., Liao, Q., Han, T., Zhang, M., & Qu, S. (2023). Effects of a Dulaglutide plus Calorie-Restricted Diet versus a Calorie-Restricted Diet on Visceral Fat and Metabolic Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 15(3), 556. <https://doi.org/10.3390/nu15030556>