

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

The role of GLP-1 receptor agonists in the treatment of obesity and metabolic disorders in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic literature review

Benita Jonušaitė¹, Dominyka Rudžinskaitė¹, Arūnas Pangonis²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Klaipėda University Hospital, Department of Endocrinology, Klaipėda, Lithuania

Abstract

Background. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder associated with obesity and insulin resistance, which worsen disease progression and reduce the effectiveness of conventional treatments. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) are promising therapeutic agents that can effectively reduce body weight, improve insulin sensitivity, and restore hormonal balance.

Aim. To analyze the scientific literature examining the pathogenesis of PCOS and the treatment of obesity and related metabolic disorders using GLP-1 receptor agonists.

Materials and methods. A systematic literature review was conducted using the PubMed database. Articles published in English between 2017 and 2025 investigating PCOS, associated metabolic disorders, obesity, and treatment with GLP-1 receptor agonists were included. Study selection was performed in accordance with PRISMA guidelines. A total of 43 articles were included in the final analysis.

Results. Polycystic ovary syndrome is associated with obesity, insulin resistance, and chronic inflammation, which contribute to metabolic and reproductive dysfunction. GLP-1RA significantly reduce body weight, visceral fat mass, and Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), improve glucose and lipid metabolism, and decrease hyperinsulinemia and hyperandrogenism. Beyond metabolic effects, a positive impact on ovulation, menstrual cycle regularity, and fertility is observed, particularly with long-term therapy.

Conclusion. GLP-1 RA effectively contribute to the correction of metabolic and hormonal disturbances in women with PCOS, especially in the presence of obesity, and are associated with menstrual cycle normalization and increased likelihood of conception. With appropriate evaluation of risk factors, these agents represent an important component of individualized PCOS management.

Keywords: polycystic ovary syndrome, obesity, metabolic disorders, GLP-1 receptor agonists.

GLP-1 receptorių agonistų vaidmuo gydant nutukimą ir metabolinius sutrikimus pacientėms, sergančioms policistinių kiaušidžių sindromu: sisteminė literatūros apžvalga

Benita Jonušaitė¹, Dominyka Rudžinskaitė¹, Arūnas Pangonis²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Klaipėdos Universiteto ligoninė, Endokrinologijos skyrius, Klaipėda, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Policistinių kiaušidžių sindromas (PKS) – endokrininė patologija, glaudžiai susijusi su nutukimu ir insulino rezistencija, kuri apsunkina ligos eigą ir mažina tradicinio gydymo veiksmingumą. Į gliukagoną panašaus peptido-1 receptorių agonistai (GLP-1RA) yra perspektyvūs vaistai, galintys veiksmingai sumažinti svorį, pagerinti audinių jautrumą insulinui ir prisidėti prie hormoninės pusiausvyros atkūrimo.

Tyrimo tikslas. Išanalizuoti mokslinę literatūrą, nagrinėjančią PKS patogenezę bei su juo susijusio nutukimo ir kitų metabolinių sutrikimų gydymą GLP-1 receptorių agonistais.

Metodai. Sisteminė literatūros apžvalga atlikta naudojant „PubMed“ duomenų bazę. Į analizę įtraukti anglų kalba publikuoti 2017–2025 m. straipsniai, nagrinėjantys policistinį kiaušidžių sindromą, su juo susijusius metabolinius sutrikimus, nutukimą ir gydymą GLP-1RA. Straipsnių atranka vykdyta pagal PRISMA gaires. Į galutinę analizę įtraukti 43 straipsniai.

Rezultatai. Policistinių kiaušidžių sindromas yra glaudžiai susijęs su nutukimu, insulino rezistencija ir lėtiniu uždegimu, o šių veiksnių sąveika lemia metabolinius ir reprodukcinis sutrikimus. GLP-1 receptorių agonistai reikšmingai mažina kūno svorį, visceralinių riebalų kiekį ir HOMA-IR (angl. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*), gerina gliukozės bei lipidų apykaitą, mažina hiperinsulinemiją ir hiperandrogenizmą. Be metabolinių pokyčių, nustatytas teigiamas poveikis ovuliacijai, menstruacijų ciklo reguliarumui ir vaisingumui, ypač taikant ilgalaikę terapiją.

Išvados. GLP-1 receptorių agonistai veiksmingai prisideda prie metabolinių ir hormoninių PKS sutrikimų korekcijos, ypač esant antsvoriui ar nutukimui, ir siejami su ovuliacijos bei menstruacijų ciklo normalizavimu bei didesne pastojimo tikimybe. Tinkamai įvertinus pacienčių rizikos veiksnius ir galimas kontraindikacijas, šie vaistai gali būti svarbi individualizuoto PKS gydymo dalis.

Raktažodžiai: policistinių kiaušidžių sindromas, nutukimas, metaboliniai sutrikimai, GLP-1 receptorių agonistai

1. Įvadas

Policistinių kiaušidžių sindromas (PKS) yra viena dažniausių endokrininių patologijų, nustatoma nuo 5 iki 25% reprodukcinio amžiaus moterų (1). Šiai būklei būdingas hiperandrogenizmas, ovuliacijos sutrikimai ir policistinės morfologijos kiaušidės, tačiau vis dažniau išskiriami metaboliniai PKS patofiziologiniai mechanizmai, glaudžiai susiję su nutukimu ir insulino rezistencija. Antsvoris arba nutukimas, ypač centrinio tipo, nustatomas net iki 70% PKS sergančių moterų (2). Nutukimas didina insulino rezistenciją, hiperinsulinemiją ir androgenų hiperprodukciją, taip dar labiau apsunkindamas ligos eigą (3). Tradiciniai su PKS susijusio nutukimo gydymo metodai, tokie kaip gyvenimo būdo korekcija, metforminas ar hormoniniai preparatai, ne visada leidžia pasiekti reikšmingą svorio sumažėjimą ar metabolinių sutrikimų korekciją. Dėl to pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama į gliukagoną panašaus peptido-1 (GLP-1) receptorių agonistams – naujai farmakologinei vaistų klasei, veikiančiai gliukozės homeostazės, apetitą reguliuojančius ir insulino sekrecijos mechanizmus. Šių preparatų poveikis PKS sergančioms pacientėms yra ypač aktualus vertinant jų įtaką svorio mažėjimui, insulino rezistencijos mažinimui, lipidų profilio gerinimui ir hormonų pusiausvyros atkūrimui. Šio darbo tikslas – sistemingai apžvelgti naujausią mokslinę literatūrą apie GLP-1 receptorių agonistų poveikį nutukimui ir metaboliniams sutrikimams moterims, sergančioms policistinių kiaušidžių sindromu, įvertinant jų veiksmingumą, poveikį metabolizmui ir saugumą.

2. Metodika

Sisteminei literatūros apžvalgai atlikti pasitelkta „PubMed“ paieškos sistema. Į analizę įtraukti straipsniai parašyti anglų kalba ir publikuoti 2017–2025 metais, nagrinėjantys policistinį kiaušidžių sindromą bei su juo susijusius metabolinius

sutrikimus, nutukimą ir jų gydymą GLP-1 receptorių agonistais. Paieškos metu naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai: policistinių kiaušidžių sindromas, nutukimas, GLP-1 receptorių agonistai, metaboliniai sutrikimai. Straipsnių atranka vykdyta remiantis PRISMA (angl. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) gairėmis, taikant PICOS (angl. *Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design*) duomenų atrankos modelį.

Įtraukimo kriterijai:

- Klinikiniai tyrimai, stebėjimo tyrimai ir mokslinės apžvalgos, susijusios policistinių kiaušidžių sindromu, nutukimu bei jų gydymu GLP-1 receptorių agonistais.
- Tyrimai apie GLP-1 receptorių agonistų panaudojimo gydant policistinių kiaušidžių sindromą efektyvumą.
- Tyrimai, kuriuose nagrinėjami GLP-1 receptorių nepageidaujami reiškiniai.
- Publikacijos, išleistos 2017–2025 m.
- Straipsniai anglų kalba.

Atmetimo kriterijai:

- Straipsniai, kurie nesuteikia vertingos informacijos apie policistinių kiaušidžių sindromą, bei su juo susijusius metabolinius sutrikimus ir nutukimą.
- Straipsniai, nesuteikiantys konkrečios informacijos apie GLP-1 receptorių analogus.
- Publikacijos, parašytos ne anglų kalba.
- Publikacijos, senesnės nei 2017 m.

Elektroninė duomenų paieška ir publikacijų atrankos procesas buvo atliktas „PubMed“ duomenų bazėje, naudojant raktinius žodžius: „policistinių kiaušidžių sindromas“, „GLP-1 receptorių agonistai“, „nutukimas“, „metaboliniai sutrikimai“. Iš viso identifikuoti 188 bibliografiniai įrašai. Atranka vyko keliais etapais: pirmiausia pašalinti 97 straipsniai, parašyti ne anglų kalba, senesni nei 10

metų arba nesusiję su analizuojama tema. Vėliau, įvertinus pavadinimus ir santraukas, atmestos dar 36 publikacijos, neatitinkančios tyrimo krypties ir tikslų. Likę straipsniai išsamiai įvertinti pagal įtraukimo ir atmetimo kriterijus, papildomai pašalinta 12 publikacijų. Galutinei analizei į sistemingą literatūros apžvalgą įtraukti 43 straipsniai, publikuoti 2017–2025 m.

3. Rezultatai

3.1 Epidemiologiniai duomenys ir policistinių kiaušidžių sindromo sąsaja su nutukimu

PKS paplitimas reikšmingai priklauso nuo taikomų diagnostinių kriterijų ir tiriamos populiacijos. Šis sindromas nustatomas iki 25% reprodukcinio amžiaus moterų (1). Nustatyta, kad PKS išsivystymo riziką didina pirmos eilės giminaičių PKS diagnozė, nutukimas iki brendimo, didelis kūno masės indeksas (KMI), įgimti virilizaciją sukeltantys sutrikimai, per mažas arba per didelis gimimo svoris, ankstyva adrenarchė, gydymas valproine rūgštimi, alkoholio vartojimas bei nerimo sutrikimai (1,4).

Epidemiologiniai duomenys rodo aiškią nutukimo įtaką PKS paplitimui: nutukimo paplitimui padidėjus 1%, PKS, diagnozuojamo pagal Roterdamo kriterijus, paplitimas padidėja apie 0,4% (5). Mendelio randomizacijos tyrimai patvirtina priežastinį ryšį tarp padidėjusios kūno masės ir PKS rizikos – tiek didelis kūno svoris vaikystėje, tiek padidėjęs KMI suaugus didina sindromo išsivystymo tikimybę, o su PKS susiję metaboliniai sutrikimai gali skatinti tolesnį svorio augimą (7). Ypač didelis PKS paplitimas stebimas nutukusių moterų grupėse – apie 75–76 % PKS sergančių moterų turi antsvorio arba yra nutukusios (6), o tarp bariatrinės chirurgijos kandidačių sindromas nustatomas maždaug 14 % atvejų (8).

3.2 Policistinių kiaušidžių sindromo ir nutukimo patogenezės bei metabolinių sutrikimų išsivystymo mechanizmų sąsajos

Policistinių kiaušidžių sindromas yra sudėtinga endokrininė būklė, kuriai būdingi hiperandrogenizmas, ovuliacijos sutrikimai ir insulino rezistencija (9). Nutukimas, ypač visceralinių riebalų perteklius, skatina lėtinį uždegimą, kurį palaiko uždegiminių citokinų išsiskyrimas, trikdamas insulino funkciją ir mažinantis gliukozės patekimą į ląsteles. Kartu didėjantis oksidacinis stresas dar labiau silpnina insulino poveikį periferiniuose audiniuose (10,11). Metabolinę disfunkciją sustiprina visceralinių riebalų kaupimasis ir genetiniai veiksniai, o uždegiminiai mediatoriai bei reaktyviosios deguonies formos (ROS) neigiamai veikia kiaušides, trikdydami folikulų vystymąsi. Žarnyno mikrobiotos disbalansas, didinantis lipopolisacharidų patekimą į kraują, palaiko sisteminių uždegimų ir sunkina metabolinę PKS eigą (12). Lėtinio uždegimo sąlygomis epigenetiniai pokyčiai, įskaitant miRNR disbalansą ir sustiprėjusią YAP1 signalizaciją, skatina perteklinę androgenų gamybą. Šių procesų tarpusavio sąveika sukelia PKS būdingus metabolinius sutrikimus, pasireiškiančius sutrikusia gliukozės ir lipidų apykaita bei reprodukcinės funkcijos pažeidimu (*1 lentelė*) (13-15).

3.3 GLP-1 receptorių agonistų farmakologinis veikimo mechanizmas bei poveikis PKS sergančioms moterims

GLP-1 receptorių agonistai per kompleksinį poveikį gliukozės ir lipidų apykaitai, kūno svoriui ir hormonų reguliacijai efektyviai mažina metabolinius ir hormoninius sutrikimus PKS sergančioms moterims (*2 lentelė*). GLP-1RA veikia pagrindinius insulino rezistencijos mechanizmus: didina nuo insulino priklausomų gliukozės pernešėjų (pvz., GLUT4) ekspresiją, slopina uždegiminių citokinų gamybą, mažina oksidacinį stresą ir gerina lipidų apykaitą, taip didindami audinių jautrumą insulinui (16).

1 lentelė. Policistinių kiaušidžių sindromo patogenezės mechanizmai (9-15)

Patogenetinis komponentas	Pagrindiniai mechanizmai	Klinikinės / biologinės pasekmės
Nutukimas ir visceralinių riebalų perteklius	Riebalinio audinio makrofagų, neutrofilų ir Th1/Th17 limfocitų aktyvacija	Lėtinė žemo laipsnio uždegiminė terpė
Uždegiminiai citokinai	TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-18 išsiskyrimas	Insulino signalizacijos slopinimas, metabolinė disfunkcija
Insulino signalizacijos sutrikimas	IRS-1* serino fosforilinimas \rightarrow PI3K/Akt kelio blokada \rightarrow sumažėjusi GLUT-4**** pernaša į ląstelės membraną	Insulino rezistencija periferiniuose audiniuose
Oksidacinis stresas	IL-1 β ir IL-18 skatina ROS** gamybą	Lėtinis uždegimas, dar labiau susilpninantis insulino funkciją
Kiaušidžių pažeidimas	Citokinių ir ROS poveikis granulozinėms ląstelėms	Folikulų vystymosi sutrikimas, atrezija, ovuliacijos sutrikimai
Žarnyno disbiozė	Padidėjęs lipopolisacharidų patekimas į kraują \rightarrow TLR4 (angl. <i>Toll-like receptor 4</i>)-NF- κ B (angl. <i>nuclear factor kappa B</i>) aktyvacija	Sisteminio uždegimo stiprinimas
Epigenetiniai mechanizmai	miRNA*** disbalansas, YAP1 signalizacijos sustiprėjimas	Prideda prie granulozinių ląstelių proliferacijos, uždegimo ir ovuliacijos sutrikimų

*IRS-1 – *insulino receptoriaus substratas-1* (angl. *insulin receptor substrate-1*);

** ROS – *reaktyviosios deguonies formos*;

***miRNA – *mikroRNR* (angl. *microRNA*);

****GLUT-4 – 4 tipo gliukozės pernešėjas (angl. *glucose transporter type 4*) – nuo insulino priklausomas gliukozės transportinis baltymas.

2 lentelė. GLP-1 receptorių agonistų veikimo mechanizmai ir poveikis PKS gydyme (16-25)

Veikimo sritis	Pagrindiniai GLP1-RA veikimo mechanizmai	Poveikis
Insulino funkcija ir audinių jautrumas insulinui	GLUT4 ekspresijos didinimas audiniuose; uždegiminių citokinių slopinimas; oksidacinio streso mažinimas	Pagerėjęs audinių jautrumas insulinui, sumažėjusi insulino rezistencija
Kasos hormonų reguliacija	Nuo gliukozės priklausomos insulino sekrecijos stiprinimas β -ląstelėse	Mažesnė hiperinsulinemija, geresnė gliukozės homeostazė
Apetito ir kūno svorio kontrolė	Skrandžio ištuštinimo lėtinimas; žarnyno-smegenų ašies aktyvinimas; neuropeptidų NPY ir AgRP slopinimas	Sumažėjęs alkio jausmas, mažesnis maisto suvartojimas, reikšmingas svorio kritimas
Riebalinis audinys ir androgenų gamyba	Visceralinių riebalų kiekio mažinimas; uždegiminių adipokinių poveikio silpninimas	Pagerėjęs jautrumas insulinui, sumažėjusi androgenų gamyba <i>theca</i> ląstelėse
Lipidų apykaita ir kepenų funkcija	Lipotoksiškumo mažinimas; laisvųjų riebalų rūgščių srauto į kepenis slopinimas	Pagerėjusi lipidų apykaita, efektyvesnis insulino veikimas raumenyse
Priešuždegiminis ir kardioprotekcinis poveikis	Endotelio apsauga ir krešumo mažinimas (nepriklausomai nuo glikemijos)	Mažesnė kardiometabolinė ir aterosklerozės rizika PKS sergančioms moterims

Jie taip pat stiprina nuo gliukozės priklausomą insulino sekreciją iš kasos β -ląstelių ir slopina gliukagono išsiskyrimą, taip mažindami hiperinsulinemiją (17,18). Be to, GLP-1RA mažina apetitą lėtindami skrandžio ištuštinimą ir aktyvindami žarnyno–smegenų ašį bei slopina oreksigeninius neuropeptidus NPY ir AgRP, todėl mažėja maisto suvartojimas ir kūno svoris (17,19,20). Svorio mažėjimas, ypač esant visceralinių riebalų pertekliui, taip pat gerina periferinių audinių jautrumą insulinui, mažina lipotoksiškumą, silpnina uždegiminių adipokinių poveikį ir prisideda prie perteklinės androgenų gamybos slopinimo (17,20-23). Klinikiniai duomenys rodo, kad GLP-1RA derinys su metforminu veiksmingiau nei vien metforminas gerina gliukozės toleranciją, mažina HOMA-IR (angl. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) - tai insulino rezistencijos indeksas, apskaičiuojamas iš gliukozės ir insulino koncentracijų ir atspindintis, kaip organizmas reaguoja į insuliną, taip pat mažina bazinį insulino kiekį, hiperandrogenizmą bei lemia ryškų svorio ir visceralinio riebalinio audinio sumažėjimą (19,24). Be poveikio metabolizmui, GLP-1RA pasižymi prieš-uždegiminiu ir kardioprotektiniu poveikiu – nepriklausomai nuo glikemijos kontrolės mažina kardio-metabolinę riziką PKS sergančioms moterims (17,25).

3.4 GLP-1 receptorių agonistų efektyvumas gydant nutukimą ir metabolinius sutrikimus PKS sergančioms pacientėms

Apibendrinti klinikinių tyrimų ir metaanalizių duomenys rodo, kad GLP-1 receptorių agonistai, vartojami monoterapijos forma arba derinyje su metforminu, yra veiksminga farmakologinė strategija gydant nutukimą ir su juo susijusius metabolinius sutrikimus PKS sergančioms pacientėms (3 lentelė) (19,26–30). Ši terapija

siejama su reikšmingu kūno svorio, kūno masės indekso ir liemens apimties sumažėjimu, ypač nutukusioms pacientėms, turinčioms didelį visceralinių riebalų kiekį (27,28,30). Be svorio mažėjimo, GLP-1RA reikšmingai gerina gliukozės apykaitos kontrolę – mažėja HOMA-IR rodiklis, gliukozės ir insulino koncentracijos nevalgius, kas parodo sumažėjusią hiperinsulinemiją ir pagerėjusią audinių jautrumą insulinui (19,28,29). Taip pat nustatytas palankus poveikis lipidų profiliui, pasireiškiantis bendrojo cholesterolio, trigliceridų ir MTL koncentracijų sumažėjimu (28,30). Klinikiniai duomenys rodo, kad metaboliniai GLP-1RA efektai dažnai būna ryškesni vartojant didesnes vaistų dozes ir taikant kombinuotą gydymą su metforminu, kuris pasižymi sinerginiu poveikiu (19,24,30). Kai kuriuose tyrimuose šis derinys siejamas ne tik su metabolinių rodiklių pagerėjimu, bet ir su teigiamu poveikiu ovuliacijai, pabrėžiant glaudų metabolinių ir reprodukcinę mechanizmų tarpusavio ryšį PKS patogenezėje (21,25,26,29).

3.5 GLP-1 receptorių agonistų poveikis hormoninei pusiausvyrai ir reprodukinei funkcijai esant PKS

GLP-1 receptorių agonistų sukelta metabolinių sutrikimų korekcija reikšmingai prisideda prie hormoninės pusiausvyros atkūrimo PKS sergančioms pacientėms (4 lentelė). Sumažėjus hiperinsulinemijai ir visceralinių riebalų kiekiui, didėja SHBG koncentracija, mažėja laisvo testosterono kiekis ir slopinama androgenų sintezė kiaušidėse, sudarant palankias sąlygas folikulų brendimui, kiaušidžių tūrio mažėjimui ir ovuliacijos atkūrimui (24). Klinikiniai tyrimai rodo, kad GLP-1RA monoterapija ar jų derinys su metforminu pagerina ovuliacijos dažnį, menstruacijų ciklo reguliarumą bei didina natūralaus ir pagalbino apvaisinimo nėštumų rodiklius (21,25,26).

3 lentelė. GLP-1 receptorių agonistų klinikinis poveikis PKS sergančioms pacientėms (19,27-30)

Tyrimas	Vaistas / intervencija	Pagrindiniai efektai
Xiaorui Lyu et al., 2021 (metaanalizė, 8 RCT*)	GLP-1RA ± metforminas vs. metforminas	Reikšmingesnis kūno svorio, KMI*** ir liemens apimties sumažėjimas, palyginti su vien metforminu
Bo et al., 2024 (metaanalizė, 29 RCT)	GLP-1RA + standartinis gydymas (dažn. metforminas)	Reikšmingas kūno svorio, KMI, liemens apimties sumažėjimas; HOMA-IR, gliukozės ir insulino koncentracijų mažėjimas; bendrojo cholesterolio ir trigliceridų sumažėjimas
Liao et al., 2024 (prospektyvus RCT)	GLP-1RA + metforminas vs. CPA/EE** + metforminas	Didesnis kūno svorio, KMI ir liemens apimties sumažėjimas; geresnė gliukozės ir lipidų apykaita; didesnė ovuliacijos tikimybė; CPA/EE efektyvesnis hiperandrogenizmo korekcijai
Gan et al., 2023 (prospektyvus RCT)	Eksenatidas + metforminas vs. metforminas	Pagerėjusi fosfolipidų, aminorūgščių, riebalų ir tulžies rūgščių apykaita; padidėjęs insulino jautrumas; sumažėjusi gliukozės ir insulino koncentracija
Chen et al., 2025 (metaanalizė, 8 RCT)	Semagliutidas (≥1 mg/sav.)	Reikšmingas KMI, bendrojo cholesterolio, trigliceridų ir MTL sumažėjimas; ryškesnis poveikis nutukusioms pacientėms

*RCT - atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas (angl. Randomized Controlled Trial);** CPA/EE - etinilestradiolis/ciproterono acetatas;*** KMI – kūno masės indeksas.

4 lentelė. GLP-1 receptorių agonistų poveikis hormonams ir reprodukcijai sergant PKS (21,24,25,31-35)

Poveikio sritis	Pagrindiniai pokyčiai	Reikšmė reprodukcinei funkcijai
Hormoninė pusiausvyra	Didėja SHBG koncentracija, mažėja laisvo testosterono kiekis	Mažėja hiperandrogenizmas
Kiaušidžių steroidogenezė	Mažėja androgenų sintezė theca ląstelėse	Gerėja folikulų brendimas
Pagumburio–hipofizės–lytinių liaukų ašies reguliacija	Sustiprėja LH šuolis folikulinėje fazėje, mažėja pagumburio–hipofizės slopinimas	Skatinama ovuliacija
Pagumburio–hipofizės–antinksčių ašies moduliacija	Mažėja kortizolio ir antinksčių kilmės androgenų (DHEA-S) gamyba	Prideda prie hiperandrogenizmo mažėjimo
Menstruacijų ciklas	Pagerėja ciklo reguliarumas	Ryškesnis poveikis vartojant ≥24 savaites
Ovuliacija	Didėja ovuliacijos dažnis	Pagerėja natūralaus pastojimo galimybės
Kiaušidžių morfologija	Mažėja kiaušidžių tūris, cistinių folikulų skaičius	Normalizuojama kiaušidžių struktūra
Vaisingumas	Didėja natūralaus ir pagalbinio apvaisinimo nėštumų rodikliai	Geresnės nėštumo baigtys
Endometriumo funkcija	Pagerėja implantacijos sąlygos	Didesnė pastojimo tikimybė

*SHBG – lytinius hormonus surišantis globulinas (angl. sex hormone-binding globulin);** LH – liutenizuojantis hormonas;***DHEA-S - dehidroepiandrosterono sulfatas.

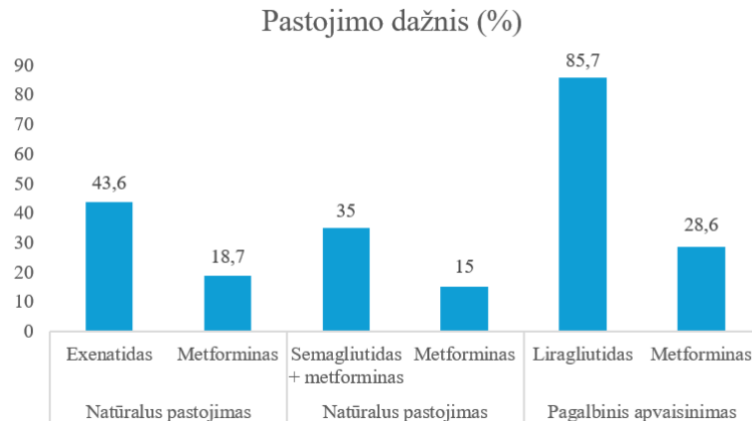
GLP-1RA taip pat veikia centrinę neuroendokrininę reguliaciją – moduliuoja pagumburio–hipofizės–lytinių liaukų ašį, skatina liutenizuojančio hormono (LH) šuolį folikulinės fazės metu ir mažina

nutukimui būdingą pagumburio–hipofizės slopinimą, taip prisidedami prie ovuliacijos ir menstruacijų ciklo normalizavimo. Be to, netiesioginis poveikis pagumburio–hipofizės–

antinksčių ašiai siejamas su kortizolio ir DHEA-S sekrecijos mažėjimu, ypač aktualiu pacientėms, turinčioms ryškų hiperandrogenizmą (31).

Tyrimai patvirtina reikšmingą pastojimo dažnio padidėjimą, ypač gydymą tęsiant ilgiau nei 24 savaites (25). Gyvūnų modeliuose liragliutidas mažina cistinių folikulų skaičių ir gerina kiaušidžių struktūrą, o klinikiniai duomenys rodo didesnį

natūralaus ir pagalbinio apvaisinimo sėkmės dažnį, lyginant su metformino monoterapija (1 pav.) (31–35). Ilgalakis liragliutido vartojimas taip pat siejamas su mažesniu kiaušidžių tūriu, reguliaresniu menstruacijų ciklu, sumažėjusia androgenų koncentracija ir padidėjusia SHBG koncentracija (36,37).



1 paveikslėlis. GLP-1 receptorių agonistų ir metformino poveikis natūralaus ir pagalbinio pastojimo dažniui PKS sergančioms pacientėms (33–35)

3.6 GLP-1 receptorių agonistų saugumas, kontraindikacijos ir nepageidaujami reiškiniai

GLP-1 receptorių agonistai laikomi palyginti saugiais vaistais preparatais, plačiai taikomais metabolinių sutrikimų korekcijai, tačiau jų skyrimas turi būti individualizuotas, atsižvelgiant į galimas kontraindikacijas ir nepageidaujamų reiškinių riziką. Klinikinėje praktikoje svarbu įvertinti pacienčių gretutines ligas, vartojamus vaistus, taip pat užtikrinti palaipsnį dozės didinimą ir tinkamą stebėseną (17,37–40).

GLP-1RA neįvartojami nėštumo metu, taip pat yra kontraindikuotini esant padidėjusiam jautrumui veikliajai ar pagalbinėms medžiagoms (5 lentelė). Pacientėms, sergančioms meduline skyd liaukės karcinoma ar turinčioms MEN2 sindromą, šių vaistų skyrimas turėtų būti individualiai įvertintas (37,41,42). Atsargiai GLP-1 receptorių agonistai skiriami pacientėms, turinčioms pankreatito

anamnezę, gastroparezę ar sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (17,42,43). GLP-1RA nerekomenduojama derinti su DPP-4 inhibitoriais, nes toks derinys nesuteikia papildomos klinikinės naudos (17).

Dažniausi GLP-1 receptorių agonistų nepageidaujami reiškiniai daugiausia susiję su virškinamuoju traktu ir apima pykinimą, vėmimą, pilvo skausmą, viduriavimą ar vidurių užkietėjimą, ypač gydymo pradžioje (6 lentelė) (38–40). Šie simptomai dažniausiai yra lengvi ar vidutinio sunkumo ir sumažėja palaipsniui, taikant lėtą dozės didinimą (40). Rečiau aprašomi sunkesni nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip pankreatitas, gastroparezė, inkstų funkcijos pablogėjimas ar skyd liaukės patologija, dažniausiai pasireiškiantys pacientėms, turinčioms predisponuojančių veiksnių (37,42). Ilgalaikio gydymo metu taip pat svarbu atsižvelgti į galimas vaistų sąveikas, pavyzdžiui, INR padidėjimą vartojant eksenatidą kartu su varfarinu (42).

5 lentelė. GLP-1 receptorių agonistų kontraindikacijos ir vartojimo apribojimai (17,37,41-44)

Kontraindikacija / būklė	Paiškinimas / klinikinė reikšmė	Pastabos
Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai ar pagalbinėms medžiagoms	Alerginės ar anafilaksinės reakcijos rizika	Absoliuti kontraindikacija
Nėštumas	Nepakankami duomenys apie saugumą, galimas reprodukcinis toksiškumas	Nutraukti ≥ 2 mėn. iki planuojamo nėštumo
Žindymas	Galimas išsiskyrimas į pieną	Nerekomenduojama vartoti
Pankreatito anamnezė	Gali padidėti ūminio pankreatito rizika	Skirti atsargiai
Sunki gastroparezė	Lėtėja skrandžio ištuštinimas	Nerekomenduojama esant sunkiai formai
Diabetinė retinopatija (ypač gydant insulinu)	Gali padidėti retinopatijos komplikacijų rizika	Reikalinga oftalmologinė stebėseną
Inkstų funkcijos sutrikimas	GI reiškiniai gali sukelti dehidrataciją ir pabloginti inkstų funkciją	Skirti atsargiai
Vartojimas kartu su insulinu ar sulfonilkarbamidais	Padidėjusi hipoglikemijos rizika	Gali reikėti mažinti kitų vaistų dozę
Varfarinas	Reikalinga INR* stebėseną	Reikalinga dažnesnė INR kontrolė pradėjus gydymą
Medulinė skydliaukės karcinoma (MTC)	Padidėjusi C ląstelių hiperplazijos ir navikų rizika	Nerekomenduojama pacientams, turintiems MTC ar MEN2 anamnezę
MEN2* sindromas	Genetiškai susijęs su MTC*** rizika	

*INR - tarptautinis normalizuotas santykis; **MEN2 – 2 tipo dauginės endokrininės neoplazijos sindromas (angl. multiple endocrine neoplasia type 2) – paveldimas sindromas, susijęs su padidėjusia medulinės skydliaukės karcinomos rizika; ***MTC - medulinė skydliaukės karcinoma.

6 lentelė. GLP-1 receptorių agonistų nepageidaujami reiškiniai (30,38-43).

Nepageidaujamas reiškinys	Dažnis / rizika	Pastabos
Virškinamojo trakto simptomai (bendri)	Iki 40% pacienčių	Dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje
Pilvo skausmas	~57,6%	Dažniausias GI simptomas
Viduriavimas	~32,7%	Dažnai pasireiškia kartu su pykinimu
Vidurių užkietėjimas	~30,4%	Susijęs su lėtesniu GI judrumu
Pykinimas ir vėmimas	~23,4%	Nuo dozės priklausomas
Kraujavimas iš VT	~15,9%	Reikalauja atidaus stebėjimo
Gastroparezė	~5,1%	Kontraindikacija tęsti gydymą
Pankreatitas	~3,4%	Rizika didėja ilgai vartojant
Ūminis nefritas	Retas	Dažniau vartojant >12 mėn.
Skydliaukės hiperplazija / neoplazmos	Retas	Didesnė rizika ilgalaikio vartojimo metu
INR padidėjimas	Retas	Eksenatidas + varfarinas

4. Išvados

Policistinių kiaušidžių sindromas yra sudėtinga endokrininė ir metabolinė būklė, kurios eiga reikšmingai apsunkina nutukimas ir insulino rezistencija. GLP-1 receptorių agonistai yra veiksminga ir perspektyvi farmakologinė priemonė PKS sergančioms moterims, ypač esant atsavoriui ar nutukimui. Šie vaistai ne tik reikšmingai mažina kūno svorį ir gerina gliukozės bei lipidų apykaitą,

bet ir veikia pagrindinius ligos patogenezės mechanizmus - mažina hiperinsulinemiją, uždegiminiuosius procesus ir visceralinių riebalų perteklių. Dėl šių pokyčių gerėja hormoninė pusiausvyra, mažėja hiperandrogenizmo požymiai, normalizuojasi ovuliacija ir menstruacijų ciklas bei didėja pastojimo tikimybė. Atsižvelgiant į turimus duomenis, GLP-1 receptorių agonistai yra veiksmingi ir pakankamai saugūs vaistai, galintys

tapti svarbia individualizuoto PKS gydymo dalimi, ypač pacientėms, kurioms vyrauja metaboliniai sutrikimai, tačiau jų skyrimas turi būti pagrįstas pacienčių rizikos veiksnių ir galimų kontraindikacijų įvertinimu.

Literatūros šaltiniai

1. Shukla A, Rasquin LI, Anastasopoulou C. Polycystic ovarian syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jul 7.
2. Pesonen E, Nurkkala M, Niemelä M, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with weight-loss attempts and perception of overweight independent of BMI: a population-based cohort study. *Obesity (Silver Spring)*. 2023; 31(4): 1108-1120. doi:[10.1002/oby.23681](https://doi.org/10.1002/oby.23681).
3. Rasouli, Melody A.; Katz, Jessica; Dumesic, Daniel A.. Interface between reproductive and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 37(4):p 167-174, August 2025. | DOI: 10.1097/GCO.0000000000001037
4. Yu, H., Guo, Y., Ling, Y. et al. Analysis of factors influencing polycystic ovary syndrome in women of reproductive age based on directed acyclic graphs. *Sci Rep* 15, 37074 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-20980-0>
5. Amiri M, Hatoum S, Hopkins D, Buyalos RP, Ezeh U, Pace LA, Bril F, Sheidaei A, Azziz R. The association between obesity and polycystic ovary syndrome: an epidemiologic study of observational data. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109(10):2640–2657.
6. Mohapatra I, Samantaray SR. BMI and Polycystic Ovary Syndrome: Demographic Trends in Weight and Health. *Cureus*. 2024 Mar 3;16(3):e55439. doi: 10.7759/cureus.55439. PMID: 38567220; PMCID: PMC10986768.
7. Liu Q, Zhu Z, Kraft P, Deng Q, Stener-Victorin E, Jiang X. Genomic correlation, shared loci, and causal relationship between obesity and polycystic ovary syndrome: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *BMC Med*. 2022 Feb 11;20(1):66. doi: 10.1186/s12916-022-02238-y. PMID: 35144605; PMCID: PMC8832782.
8. Dong S, Law S, Ou C, Wu B, Dong Z, Yang W, Zhang X. Polycystic Ovary Syndrome and Sex Hormones in Bariatric Surgery Candidates. *Obes Surg*. 2025 Mar;35(3):984-991. doi: 10.1007/s11695-025-07740-9. Epub 2025 Feb 19. PMID: 39969793.
9. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta* 2020;502:214–221. doi:10.1016/j.cca.2019.11.003.
10. Barber TM, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021; 95: 531–541. <https://doi.org/10.1111/cen.14421>
11. Rudnicka, E.; Suchta, K.; Grymowicz, M.; Calik-Ksepka, A.; Smolarczyk, K.; Duszewska, A.M.; Smolarczyk, R.; Meczekalski, B. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3789. <https://doi.org/10.3390/ijms22073789>
12. Deng H, Chen Y, Xing J, Zhang N, Xu L. Systematic low-grade chronic inflammation and intrinsic mechanisms in polycystic ovary syndrome. *Front Immunol* 2024;15:1470283. doi:10.3389/fimmu.2024.1470283.
13. Zhang Q, Yang Z, Ou X, Zhang M, Qin X, Wu G. The role of immunity in insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1464561. doi:10.3389/fendo.2024.1464561.
14. Shi W, Zhao Q, Zhao X, Xing C, He B. Analysis of Endocrine and Metabolic Indexes in Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Its Compare with Obese

Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:4275-4281

<https://doi.org/10.2147/DMSO.S329108>

15. Daniele, S.; Chelucci, E.; Scarfò, G.; Artini, P.G. Molecular Research on Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Biomedicines* 2023, 11, 1358.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines11051358>

16. Bednarz K, Kowalczyk K, Cwynar M, Czaplą D, Czarkowski W, Kmita D, Nowak A, Madej P. The Role of Glp-1 Receptor Agonists in Insulin Resistance with Concomitant Obesity Treatment in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 14;23(8):4334. doi: 10.3390/ijms23084334. PMID: 35457152; PMCID: PMC9029608.

17. Collins L, Costello RA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. [Updated 2024 Feb 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>

18. Szczesnowicz A, Szeliga A, Niwczyk O, Bala G, Meczekalski B. Do GLP-1 Analogs Have a Place in the Treatment of PCOS? New Insights and Promising Therapies. *J Clin Med.* 2023 Sep 12;12(18):5915. doi: 10.3390/jcm12185915. PMID: 37762856; PMCID: PMC10532286.

19. Gan J, Chen J, Ma RL, Deng Y, Ding XS, Zhu SY, Sun AJ. Action mechanisms of metformin combined with exenatide and metformin only in the treatment of polycystic ovary syndrome in obese patients. *Int J Endocrinol* 2023;2023:4288004. doi:10.1155/2023/4288004.

20. Sayers, S.; Wagner, E. On the Pleiotropic Actions of Glucagon-like Peptide-1 in Its Regulation of Homeostatic and Hedonic Feeding. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 3897. <https://doi.org/10.3390/ijms26083897>

21. Sridharan, K., Sivaramakrishnan, G. Expanding therapeutic horizons: glucagon-like

peptide-1 receptor agonists and sodium glucose transporter-2 inhibitors in poly cystic ovarian syndrome: a comprehensive review including systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetol Metab Syndr* 17, 168 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01730-8>

22. Liao C, Liang X, Zhang X, Li Y. The effects of GLP-1 receptor agonists on visceral fat and liver ectopic fat in an adult population with or without diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023 Aug 24;18(8):e0289616. doi: 10.1371/journal.pone.0289616. PMID: 37616255; PMCID: PMC10449217.

23. Szekeres, Z.; Nagy, A.; Jahner, K.; Szabados, E. Impact of Selected Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Serum Lipids, Adipose Tissue, and Muscle Metabolism—A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 8214. <https://doi.org/10.3390/ijms25158214>.

24. Xing C, Li C, He B. Insulin Sensitizers for Improving the Endocrine and Metabolic Profile in Overweight Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Sep 1;105(9):2950–63. doi: 10.1210/clinem/dgaa337. PMID: 32490533; PMCID: PMC7365687.

25. Zhou L, Qu H, Yang L, Shou L. Effects of GLP1RAs on pregnancy rate and menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis and systematic review. *BMC Endocr Disord.* 2023 Nov 8;23(1):245. doi: 10.1186/s12902-023-01500-5. PMID: 37940910; PMCID: PMC10631119.

26. Howard MD, Allen SE. The use of GLP-1: receptor agonist medications for benign gynecology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2025 Aug 1;37(4):279-284. doi: 10.1097/GCO.0000000000001028. Epub 2025 Apr 4. PMID: 40183300.

27. Lyu X, Lyu T, Wang X, Zhu H, Pan H, Wang L, Yang H, Gong F. The Antiobesity Effect of GLP-1 Receptor Agonists Alone or in Combination with Metformin in Overweight /Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol.* 2021 Feb 13;2021:6616693. doi: 10.1155/2021/6616693. PMID: 33679973; PMCID: PMC7910049.
28. Bo Y, Zhao J, Liu C, Yu T. Comparative efficacy of pharmacological interventions on metabolic and hormonal outcomes in polycystic ovary syndrome: a Network Meta-Analysis of Randomized controlled trials. *BMC Womens Health.* 2025 Feb 15;25(1):64. doi: 10.1186/s12905-025-03594-6. PMID: 39955537; PMCID: PMC11829492.
29. Liao M, Li X, Zhang H, Zhou L, Shi L, Li W, Shen R, Peng G, Zhao H, Shao J, Wang X, Sun Z, Zheng H, Long M. Effects and plasma proteomic analysis of GLP-1RA versus CPA/EE, in combination with metformin, on overweight PCOS women: a randomized controlled trial. *Endocrine.* 2024 Jan;83(1):227-241. doi: 10.1007/s12020-023-03487-4. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37653215; PMCID: PMC10806039.
30. Chen, W., Xu, D., Shao, X., Song, Q., & Chen, R. (2025). Meta-analysis of the effects of semaglutide on body mass index (BMI) and blood lipid levels in polycystic ovary syndrome patients. *Gynecological Endocrinology*, 41(1). <https://doi.org/10.1080/09513590.2025.2553052>
31. Hoteit BH, Kotaich J, Ftouni H, et al. The dual impact of GLP-1 receptor agonists on metabolic and reproductive health in polycystic ovary syndrome: insights from human and animal trials. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.* 2025;16.
32. Sun, Zhihua, Li, Peiyi, Wang, Xiao, Lai, S huchang, Qiu, Hong, Chen, Zhi, Hu, Shidi, Yao, Jie, Shen, Jie, GLP-1/GLP-1R Signaling Regulates Ovarian PCOS-Associated Granulosa Cells Proliferation and Antiapoptosis by Modification of Forkhead Box Protein O1 Phosphorylation Sites, *International Journal of Endocrinology*, 2020, 1484321, 10 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1484321>
33. Liu X, Zhang Y, Zheng SY, Lin R, Xie YJ, Chen H, Zheng YX, Liu E, Chen L, Yan JH, Xu W, Mai TT, Gong Y. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Dec;87(6):767-774. doi: 10.1111/cen.13454. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28834553.
34. Salamun V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jul;179(1):1-11. doi: 10.1530/EJE-18-0175
35. Chen H, Lei X, Yang Z, Xu Y, Liu D, Wang C, Du H. Effects of combined metformin and semaglutide therapy on body weight, metabolic parameters, and reproductive outcomes in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, controlled, open-label clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2025 Jul 26;23(1):108. doi: 10.1186/s12958-025-01447-3.
36. Nylander M, Frøssing S, Clausen HV, Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reprod Biomed Online* 2017;35(1):121–127. doi:10.1016/j.rbmo.2017.03.023.
37. Papaetis GS, Kyriacou A. GLP-1 receptor agonists, polycystic ovary syndrome, and reproductive dysfunction: Current research and future horizons. *Adv Clin Exp Med.*

2022;31(11):1265–1274.

doi:10.17219/acem/151695

38. Jensterle, M.; Herman, R.; Janež, A. Therapeutic Potential of Glucagon-like Peptide-1 Agonists in Polycystic Ovary Syndrome: From Current Clinical Evidence to Future Perspectives. *Biomedicines* 2022, 10, 1989. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081989>

39. Aldhaleei, W.A.; Abegaz, T.M.; Bhagavathula, A.S. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists Associated Gastrointestinal Adverse Events: A Cross-Sectional Analysis of the National Institutes of Health All of Us Cohort. *Pharmaceuticals* 2024, 17, 199. <https://doi.org/10.3390/ph17020199>

40. Liu L, Chen J, Wang L, Chen C, Chen L. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 7;13:1043789. doi: 10.3389/fendo.2022.1043789. PMID: 36568085; PMCID: PMC9770009.

41. Makunts T, Joulfayan H, Abagyan R. Thyroid Hyperplasia and Neoplasm Adverse Events

Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System: Retrospective Analysis *JMIRx Med* 2024;5:e55976 doi: [10.2196/55976](https://doi.org/10.2196/55976)

42. Latif W, Lambrinos KJ, Patel P, et al. Compare and Contrast the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP1RAs) [Updated 2024 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572151/>

43. Cheng Z, Wang S, Li F, et al. The potential adverse effects of hypodermic glucagon-like peptide -1 receptor agonist on patients with type 2 diabetes: A population-based study. *Journal of Diabetes*. 2024; 16(10):e70013. doi:[10.1111/1753-0407.70013](https://doi.org/10.1111/1753-0407.70013)

44. European Medicines Agency (EMA). Ozempic (semaglutide) – Summary of Product Characteristics. Amsterdam: EMA; 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf