

DOI: 10.56871/2762.2022.99.82.003

УДК 616-056.527-008.6+616.379-008.61+614.8.027.1+618.11-006.2-031.14-008.6-007.1+796

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У СПОРТСМЕНОВ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

© Виктор Владимирович Смирнов¹, Анна Борисовна Шаповалова¹, Екатерина Борисовна Карповская¹, Надежда Николаевна Матвеева¹, Владимир Сергеевич Иванов¹, Сергей Николаевич Иванов¹, Наталья Викторовна Худякова²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Контактная информация: Виктор Владимирович Смирнов — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: vs@tdom.biz

Поступила: 15.04.2022

Одобрена: 20.05.2022

Принята к печати: 30.06.2022

РЕЗЮМЕ. В статье рассматриваются актуальные вопросы ведения женщин-спортсменок с синдромом поликистозных яичников с учетом клинических особенностей, наличия факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии. Особое внимание уделено проблеме ожирения и инсулинорезистентности в женском спорте. Рассмотрены современные подходы к лечению. В статье приводятся данные исследования, выполненного авторами, по результатам которого показана наибольшая эффективность комбинации метформина и лираглутида в снижении массы тела и инсулинорезистентности. Применение монотерапии метформином и лираглутидом также оказалось достаточно эффективным, но в меньшей степени. При этом отмечено достоверное снижение уровней андрогенов в крови на фоне снижения массы тела. Полученные результаты важны для оценки прогноза, в том числе репродуктивного, для данной категории. Следует также уделять особое внимание метаболическому контролю при занятиях спортом в связи с повышением на фоне лечения метформином уровня лактата в крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: спорт; инсулинорезистентность; СПКЯ; метформин.

TOPICAL ISSUES OF COMPLEX THERAPY OF INSULIN RESISTANCE AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN ATHLETES WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

© Viktor V. Smirnov¹, Anna B. Shapovalova¹, Ekaterina B. Karpovskaya¹,
Nadezhda N. Matveeva¹, Vladimir S. Ivanov¹, Sergey N. Ivanov¹, Natalia V. Khudyakova²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

Contact information: Viktor V. Smirnov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: vs@tdom.biz

Received: 15.04.2022

Revised: 20.05.2022

Accepted: 30.06.2022

ABSTRACT. The article deals with topical issues of management of female athletes with polycystic ovary syndrome, taking into account clinical features, the presence of risk factors for the development of cardiovascular pathology. Special attention is paid to the problem of obesity and insulin resistance in women's sports. Modern approaches to treatment are considered. The article presents the data of a study carried out by the authors, the results of which showed the greatest effectiveness of the combination of metformin and liraglutide in weight loss and insulin resistance. The use of monotherapy with metformin and liraglutide also proved to be quite effective, but to a lesser extent. At the same time, there was a significant decrease in androgen levels in the blood against the background of a decrease in body weight. The results obtained are important for assessing the prognosis, including reproductive, for this category. Special attention should also be paid to metabolic control during sports in connection with an increase in the level of lactate in the blood during metformin treatment.

KEY WORDS: sports; insulin resistance; PCOS; metformin.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ожирения и метаболических нарушений, в том числе развития нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности (ИР), является актуальной среди лиц молодого возраста, занимающихся спортом [2, 4, 11]. Спортсмены, прекратившие занятия спортом, в три раза чаще страдают ожирением по сравнению с людьми, не занимающимися спортом [1, 9, 10, 15, 21].

Особенно актуальна проблема ожирения и ИР в женском спорте. Часто для занятий спортом отбирают спортсменок, у которых наблюдается повышение уровня андрогенов, а также гиперинсулинемия на фоне развития ИР. Последние два фактора являются основой для более выраженного метаболизма, роста мышечной массы и повышения производительности в спорте. Таким образом, на этапе отбора в детский спорт часто выбирают девочек, имеющих синдром поликистозных яичников (СПКЯ). В дальнейшем эти спортсменки имеют более высокую конкурентоспособность, особенно в силовых видах спорта [5–8, 14].

Синдром поликистозных яичников — это генетически обусловленное заболевание, которое встречается у 6–17% населения. В спорте СПКЯ встречается до 37% случаев среди спортсменок высокого спортивного уровня и членов олимпийской сборной.

Существует много мнений о механизмах развития ИР при СПКЯ, которая может быть не только патологическим процессом. ИР является важнейшей компенсаторной реакцией, направленной на защиту организма от различных стрессовых факторов. По мнению некоторых авторов, секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы увеличивается для компенсации ИР. Этот механизм гиперинсулинемии при СПКЯ может иметь адаптивный характер [4, 6, 12, 23].

Межмышечная жировая ткань (ММЖТ) напрямую влияет на ИР скелетных мышц. Факторы, секретируемые ММЖТ, регулируют чувствительность мышечной ткани к инсулину, возможно, путем выработки воспалительных цитокинов и белков внеклеточного матрикса. В связи с этим ММЖТ может выступать в качестве терапевтической мишени для коррекции мышечной ИР [2, 7, 13, 18].

В настоящее время препаратами первой линии для лечения ИР являются метформин, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT-2) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Особенности применения некоторых групп антидиабетических препаратов у пациентов с высокой физической активностью тем не менее имеют некоторые ограничения. Препараты класса секретогенов повышают вероятность гипогликемических состояний при интенсивных физических нагрузках. Что касается приема бигуанидов (метформина), с одной стороны, они являются препаратами выбора при ИР (в особенности это актуально у пациенток с СПКЯ). С другой стороны, существуют противопоказания у пациентов с тканевой гипоксией в связи с вероятностью развития лактатацидоза. Основными недостатками SGLT-2 являются вероятность дегидратации и увеличение частоты мочеполювых инфекций. Таким образом, имеются определенные ограничения для назначения препаратов у пациентов с высокой физической активностью. Перспективным подходом для терапии ИР, ожирения и собственно сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) у спортсменок является группа аГПП-1. Эти препараты в зависимости от уровня глюкозы в плазме усиливают секрецию первой фазы инсулина, подавляют секрецию глюкагона при СД 2 типа, повышают чувство на-

сыщения, снижают чувство голода [3, 6, 16, 17, 20, 22, 24].

Медикаментозное лечение при СПКЯ неизменно включает также применение оральных контрацептивов, которые могут эффективно уменьшить нарушения менструального цикла и проявления андрогении. При этом они могут отрицательно повлиять на толерантность к глюкозе, свертываемость крови и фертильность [14, 20]. Следовательно, необходимы более безопасные методы лечения СПКЯ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность комплексной терапии СПКЯ у бывших спортсменок с применением немедикаментозной терапии и различных комбинаций фармакологических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и клиники МЭДИС в течение 18 месяцев. Всего обследовано в динамике 80 бывших спортсменок с СПКЯ в сочетании с ожирением. Диагностическими критериями СПКЯ являются: гиперандрогения, олиго- или ановуляция и ультразвуковые признаки поликистозной трансформации яичников.

Всем пациенткам, кроме общего клинического обследования, были проведены следующие исследования: ультразвуковое исследование органов малого таза, оценка лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (общий и прямой билирубин, АЛТ, АСТ, лактат), уровней андростендиона и тестостерона, а также С-пептида и инсулина натощак. Использован расчетный метод оценки гомеостатического индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance — HOMA-IR).

Пациентки были разделены на три группы: первая — 44 пациентки с СПКЯ, получавшие терапию метформином в дозе 2000–3000 мг

(средний возраст $29,44 \pm 4,3$ года). Вторую группу составили 20 пациенток с СПКЯ, получавшие терапию лираглутидом в дозе 1,2–1,8 мг в сутки (средний возраст $28,99 \pm 2,9$ лет). Третья группа представлена 16 пациентками с СПКЯ, получавшими комбинированную терапию лираглутидом и метформином (средний возраст $30,2 \pm 1,9$ года).

Полученные данные были обработаны с применением методов медицинской статистики в компьютерной программе Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех группах произошло значительное снижение массы тела внутри каждой группы ($p < 0,01$). Существенного различия показателей между группами в динамике отмечено не было ($p > 0,05$). Однако наиболее выраженное снижение массы тела в динамике отмечено в первой и третьей группах. В обеих группах пациентки получали терапию метформином, при этом в третьей группе применялась эффективная комбинация метформина с лираглутидом. Динамика усредненного показателя индекса массы тела представлена в таблице 1.

Показатели уровней базального инсулина, С-пептида, лактата и индекса HOMA-IR представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, отмечается достоверное снижение в динамике уровней базального инсулина, С-пептида и HOMA-IR во всех группах обследуемых. При этом наиболее выраженное снижение показателей отмечено

Таблица 1

Динамика усредненного показателя индекса массы тела до начала и после терапии, кг/м²

Группа	До лечения	После лечения
Первая	$34,66 \pm 0,70$	$28,08 \pm 1,0^*$
Вторая	$33,66 \pm 0,54$	$29,08 \pm 1,0^*$
Третья	$35,15 \pm 0,84$	$26,18 \pm 1,6^*$

Примечание: * $p < 0,01$.

Таблица 2

Динамика уровней базального инсулина, С-пептида, лактата и HOMA-IR

Группа	Базальный инсулин, мкЕД/мл		С-пептид, пмоль/л		HOMA-IR		Лактат, ммоль/л	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Первая (метформин)	$17,4 \pm 2,4$	$11,2 \pm 1,9$	$1600 \pm 200,0$	$1100 \pm 100,0$	$4,5 \pm 0,6$	$2,58 \pm 0,34$	$1,2 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,2$
Вторая (лираглутид)	$15,4 \pm 1,9$	$11,4 \pm 1,7$	$1539 \pm 1670,0$	$1189 \pm 87,0$	$4,2 \pm 0,7$	$2,77 \pm 0,44$	$1,26 \pm 0,2$	$1,44 \pm 0,2$
Третья (метформин + лираглутид)	$24,6 \pm 3,2$	$8,2 \pm 2,9$	$1956 \pm 278,0$	$867 \pm 120,0$	$5,1 \pm 0,7$	$2,01 \pm 0,66$	$1,1 \pm 0,2$	$2,36 \pm 0,2$

Примечание: * $p < 0,05$.

в третьей группе, что, по-видимому, также обусловлено применением эффективного сочетания бигуанида и аГПП-1. Обращает на себя внимание, что в третьей группе все исходные показатели были достоверно выше по сравнению со значениями первой и второй групп ($p < 0,05$), тогда как в этих группах достоверных различий между показателями не отмечалось ($p > 0,05$). Что касается уровня лактата крови, его значение в большей степени увеличилось на фоне лечения в первой и третьей группах в 2,3 и 2,14 раза соответственно, не превышая нормальных значений. При этом показатель во второй группе в динамике практически не изменился. Такое повышение следует связывать с применением достаточно высоких доз метформина у пациенток первой и третьей групп.

Достоверное снижение уровня андрогенов — андростендиона и тестостерона — произошло во всех группах обследуемых. Значимых различий показателей между группами при этом выявлено не было, что, по-видимому, обусловлено проводимой во всех группах антиандрогенной терапией (комбинированные оральные контрацептивы, флутамид). Данные представлены на рисунке 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема ведения пациенток с СПКЯ является комплексной, требует проведения профилактических и лечебных мероприятий по различным направлениям с использованием современных подходов. Для профилактики гиперинсулинемии, ожирения и СД необходима строгая диета с целью получения баланса между потребляемой энергией и выполнением нагрузок на силу и/или выносливость. Рационализация режима труда и отдыха необходима для предотвращения окислительного стресса и профилактики развития триады осложнений СПКЯ (ожирение, диабет и остеопороз) [4, 6, 7, 19, 22, 24]. Существует представление о том, что повышенный уровень андрогенов у спортсменок является фактором рациональной адаптации, а выключение менструальной функции с его помощью является благоприятной защитой репродуктивной системы от повреждений, как это происходит у животных при воздействии голода, холода или других стрессоров [7, 9, 13, 15, 19]. У спортсменок с гиперандрогенией отмечается высокая частота репродуктивных дисфункций, более высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии и нарушений углеводного обмена [1, 10, 19].

Полученные данные демонстрируют высокую эффективность применения различных фар-

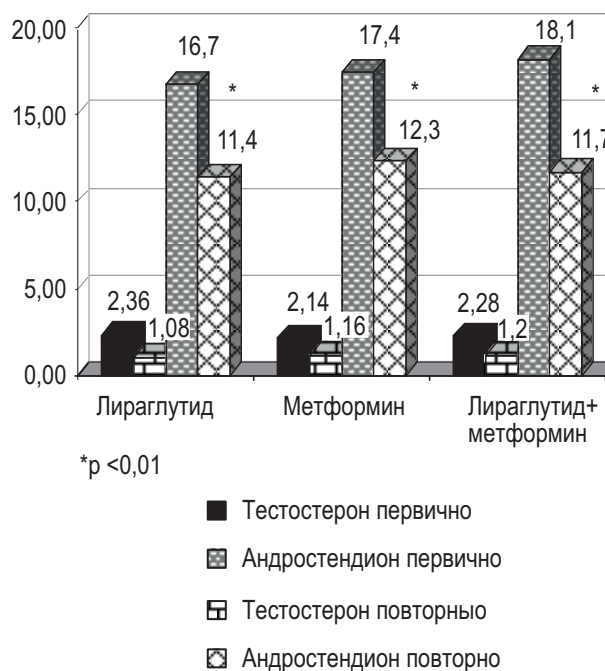


Рис. 1. Динамика уровней андрогенов у пациенток с СПКЯ до и после лечения (тестостерон и андростендион, нмоль/л)

макологических препаратов при лечении ожирения и коррекции ИР у спортсменок с СПКЯ. При этом наиболее существенное снижение массы тела за один и тот же период отмечалось на фоне совместного применения метформина и аГПП-1. По мере снижения массы тела и НОМА-ИР отмечено значительное уменьшение уровня андрогенов у обследуемых. Указанные метаболические изменения играют важную роль в снижении риска развития СД, остеопороза, сердечно-сосудистой патологии, стабилизации репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты выбора для терапии ИР и ожирения — метформин и аГПП-1, а их сочетанное применение является наиболее эффективным. Важно помнить, что применение метформина в высоких дозах сопровождается повышением уровня лактата в крови, что требует метаболического контроля и коррекции терапии в условиях высоких спортивных нагрузок.

Таким образом, спортсменки, имеющие клинические проявления СПКЯ, требуют комплексного наблюдения специалистов (гинеколога, эндокринолога) для формирования интегративного подхода к отслеживанию изменений в состоянии их здоровья с целью предотвращения развития сопутствующей патологии на высоте спортивной карьеры и по ее окончании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология: Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Агабабян Л.Р., Ибрагимов Б.Ф., Бобрахимова У.М., Абдуллаева Л.М. Методы коррекции массы тела у пациенток репродуктивного возраста с ожирением. International scientific review. 2020; 93–6.
3. Богатырева Е.М., Кутушева Г.Ф., Гоготадзе И.Н., Зернюк А.Д. Гиперандрогения. Случаи сочетания различных вариантов гиперандрогенных состояний у девочек-подростков с периферической формой гиперандрогении. Педиатр. 2015; 6(1): 62–7. DOI: 10.17816/PED6162-67.
4. Бондарев С.А., Смирнов В.В., Шаповалова А.Б. и др. The problem of prevention and treatment of insulinresistance, obesity, and carbohydrate metabolism disorders preservation of reproductive potential in athletes with polycystic ovary syndrome. Global Reproduction. 2020; (1): 14–9.
5. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. М.: Медицинское информационное агентство; 2009.
6. Калиниченко С.Ю., Апетов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? Лечащий врач. 2010; 8: 78–83.
7. Смирнов В.В., Бондарев С.А., Шаповалова А.Б. Некоторые особенности клинического течения сахарного диабета у спортсменов. Медицина: теория и практика. 2020; 5(2): 3–9.
8. Тайц А.Н., Воробцова И.Н., Курдынко Л.В. и др. Патофизиологические аспекты формирования инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2018; 3(2): 19–25.
9. Ahmetov I.I., Ordjonikidze Z.G., Astratenkova I.V., Fedotova A.G. Clinical and genetic aspects of the formation of a “pathological sports heart” in highly qualified athletes. Bulletin of sports science. 2009; 2: 32–7. (in Russian).
10. Aengevaeren V.L., Mosterd A., Braber T.L., Prakken N.H.J. Relationship between lifelong exercise volume and coronary atherosclerosis in athletes. Circulation. 2017; 136 (2): 138–48. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.117.027834. Epub. 2017 Apr 27.
11. Baker A.B., Tang Y.Q. Aging performance for masters records in athletics, swimming, rowing, cycling, triathlon, and weightlifting. Exp Aging Res. 2010; 36(4): 453–77. DOI: 10.1080/0361073X.2010.507433.
12. Campbell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology and mechanisms of incretin hormone action. Cell metabolism. 2013; 17(6): 819–37.
13. Cheryce L., Harrison S.K. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. Clinical endocrinology. 2012; 76(3): 351–7.
14. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur. J. Endocrinol. 2014; 71(4): 1–29.
15. Corrado D., Basso C., Schiavon M. et al. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(24): 1981–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.06.053.
16. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W. et al. Society disease state clinical review: Guide to the best practices in evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. Part 2 Endocr. Pract. 2015; 21(12): 1415–7.
17. Lanham M.S., Lebovic D.I., Domino S.E. Contemporary medical therapy for polycystic ovary syndrome. Int J Gynecol Obstet. 2006; 95(3): 236–41.
18. Ning Xu. Comprehensive assessment of expression of insulin signaling pathway components in subcutaneous adipose tissue of women with and without polycystic ovary syndrome. J. Clin Transl Endocrinol. 2015; 2(3): 99–104.
19. Pelliccia A., Caselli S., Sharma S. et al. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement: recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete’s heart. European Heart Journal. 2017; 0: 1–27.
20. Phillips L.K., Prins J.B. Update on incretin hormones. Ann N. Y. Acad Sciences. 2011; 1243: E55–74.
21. Rojas J. et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity. Navigating the pathophysiologic Labyrinth. Int J Reprod Med. 2014; 2014: 1–17.
22. Stefanaki C., Bacopoulou F., Kandaraki E. Lean Women on Metformin and oral contraceptives for polycystic ovary syndrome Demonstrate a Dehydrated Osteosarphenic Phenotype: A Pilot Study Nutrients. 2019; 2: 11(9): 10.
23. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004.
24. Tzortzas T., Karras S.N., Katsiki K. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists in the Treatment of Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. Current Vascular Pharmacology. 2017; 15(3): 218–29.

REFERENCES

1. Abdulhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Aleksandrova G.F. i dr. Endokrinologiya: Rossijskie klinicheskie rekomendacii [Endocrinology: Russian clinical guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2016. (in Russian).
2. Agababayan L.R., Ibragimov B.F., Bobrahimova U.M., Abdullaeva L.M. Metody korrekcii massy tela u pacientok reproduktivnogo vozrasta s ozhireniem [Methods of body weight correction in patients of reproductive age with obesity]. International scientific review. 2020; 93–6. (in Russian).
3. Bogatyreva E.M., Kutusheva G.F., Gogotadze I.N., Zernyuk A.D. Giperandrogeniya. Sluchai sochetaniya

- razlichnyh variantov giperandrogennyh sostoyanij u devochek-podrostkov s perifericheskoj formoj giperandrogenii [Hyperandrogenism. Cases of combination of different variants of hyperandrogenic conditions in adolescent girls with a peripheral form of hyperandrogenism]. *Pediatr.* 2015; 6(1): 62–7. DOI: 10.17816/PED6162-67. (in Russian).
4. Bondarev S.A., Smirnov V.V., Shapovalova A.B. i dr. The problem of prevention and treatment of insulinresistance, obesity, and carbohydrate metabolism disorders preservation of reproductive potential in athletes with polycystic ovary syndrome [The problem of prevention and treatment of insulinresistance, obesity, and carbohydrate metabolism disorders preservation of reproductive potential in athletes with polycystic ovary syndrome]. *Global Reproduction.* 2020; (1): 14–9. (in Russian).
 5. Gurkin Yu.A. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya [Pediatric and adolescent gynecology]. Moskva: Medicinskoe informacionnoe agentstvo Publ.; 2009. (in Russian).
 6. Kalinichenko S.Yu., Apetov S.S. Rol' androgenov u zhenshchin: chto my znaem? [The role of androgens in women: what do we know?] *Lechashchij vrach.* 2010; 8: 78–83. (in Russian).
 7. Smirnov V.V., Bondarev S.A., Shapovalova A.B. Nekotorye osobennosti klinicheskogo techeniya saharnogo diabeta u sportsmenov [Some features of the clinical course of diabetes mellitus athletes]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2020; 5(2): 3–9. (in Russian).
 8. Tajc A.N., Vorobcova I.N., Kurdynko L.V. i dr. Patofiziologicheskie aspekty formirovaniya insulinorezistentnosti u zhenshchin s sindromom polikistoznyh yaichnikov [Pathophysiological aspects of the formation of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2018; 3(2): 19–25. (in Russian).
 9. Ahmetov I.I., Ordjonikidze Z.G., Astratenkova I.V., Fedotova A.G. Clinical and genetic aspects of the formation of a “pathological sports heart” in highly qualified athletes. *Bulletin of sports science.* 2009; 2: 32–7. (in Russian).
 10. Aengevaeren V.L., Mosterd A., Braber T.L., Prakken N.H.J. Relationship between lifelong exercise volume and coronary atherosclerosis in athletes. *Circulation.* 2017; 136(2): 138–48. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027834. Epub. 2017 Apr 27.
 11. Baker A.B., Tang Y.Q. Aging performance for masters records in athletics, swimming, rowing, cycling, triathlon, and weightlifting. *Exp Aging Res.* 2010; 36(4): 453–77. DOI: 10.1080/0361073X.2010.507433.
 12. Campbell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology and mechanisms of incretin hormone action. *Cell metabolism.* 2013; 17(6): 819–37.
 13. Cheryce L., Harrison S.K. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology.* 2012; 76(3): 351–7.
 14. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 71(4): 1–29.
 15. Corrado D., Basso C., Schiavon M. et al. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(24): 1981–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.06.053.
 16. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W. et al. Society disease state clinical review: Guide to the best practices in evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. Part 2 *Endocr. Pract.* 2015; 21(12): 1415–7.
 17. Lanham M.S., Lebovic D.I., Domino S.E. Contemporary medical therapy for polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 2006; 95(3): 236–41.
 18. Ning Xu Comprehensive assessment of expression of insulin signaling pathway components in subcutaneous adipose tissue of women with and without polycystic ovary syndrome. *J. Clin Transl Endocrinol.* 2015; 2(3): 99–104.
 19. Pelliccia A., Caselli S., Sharma S. et al. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement: recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete's heart. *European Heart Journal.* 2017; 0: 1–27.
 20. Phillips L.K., Prins J.B. Update on incretin hormones. *Ann N. Y. Acad Sciences.* 2011; 1243: E55–74.
 21. Rojas J. et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity. Navigating the pathophysiologic Labyrinth. *Int J Reprod Med.* 2014; 2014: 1–17.
 22. Stefanaki C., Bacopoulou F., Kandaraki E. Lean Women on Metformin and oral contraceptives for polycystic ovary syndrome Demonstrate a Dehydrated Osteosarcopenic Phenotype: A Pilot Study *Nutrients.* 2019; 2: 11(9): 10.
 23. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004.
 24. Tzortzas T., Karras S.N., Katsiki K. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists in the Treatment of Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Current Vascular Pharmacology.* 2017; 15(3): 218–29.