

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Obezitenin IVF Sonuçları Üzerine Etkisi

Effect of Obesity on IVF Outcomes in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

¹Ferruh ACET^a, ²Gülnaz ŞAHİN^a, ³Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER^a, ⁴Erol TAMERGEN^a

^aEge Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması ve İnfertilite Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Ovulasyon bozuklukları infertilitenin yaygın nedenlerindendir ve polikistik over sendromu (PKOS) anovulasyon ile ilişkili en sık görülen durumdur. Obezite; hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi kronik hastalıklara neden olabildiği gibi reproduktif sistem üzerine de olumsuz etkiler göstermektedir. Daha öncesinde yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksinin IVF/ICSI sonuçları üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Polikistik over sendromu (PKOS) kadınların yaklaşık %5'inde görülmekte ve olguların yarıya yakını obezite sorunları yaşamaktadır. Obez PKOS'lu hastalarda kilo verme 1. basamak tedavi seçeneğidir. Obez PKOS lu hastalarda vücut kitle indeksi ile IVF sonuçları arasındaki ilişki tam olarak anlaşılabilmiş değildir Bu çalışmanın amacı, polikistik over sendromu (PKOS) olan ve PKOS olmayan hastalarda vücut kitle indeksinin (BMI) in vitro fertilizasyon (IVF)/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Ege Üniversitesi Tüp Bebek Merkezinde gerçekleştirilen retrospektif bir kohort çalışmadır. Çalışmaya 35 yaş altı hastalar dahil edildi ve vücut kitle indekslerine göre dört gruba ayrıldı. PKOS ve PKOS olmayan hastalar arasında elde edilen oosit sayısı, metafaz 2/metafaz 1 oranı, 2 pn embriyo ve klinik gebelik oranı farklı VKİ'ler arasında karşılaştırıldı. **Bulgular:** Obez PKOS'lu kadınlarda IVF/ICSI sonuçları değerlendirildiğinde, obez olmayan PKOS lu kadınlara göre daha düşük klinik gebelik oranı, alınan oosit sayısı ve 2 pn embriyo sayıları tespit edildi. **Sonuç:** PKOS hastalarında obezitenin, IVF/ICSI sonuçları üzerine olumsuz etkisi gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Vücut kitle indeksi; obezite; polikistik over sendromu;
in vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu; infertilite

ABSTRACT

Objective: Ovulation disorders are common causes of infertility, and polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common condition associated with anovulation. Obesity; It may cause chronic diseases such as hypertension, cardiovascular diseases and diabetes, as well as have negative effects on the reproductive system. There are conflicting results in previous studies regarding the effect of body mass index on IVF/ICSI results. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is seen in approximately 5% of women and nearly half of the cases have obesity problems. Weight loss is the first line treatment option in patients with obese PCOS. The relationship between body mass index and IVF results in obese PCOS patients is not fully understood. The aim of this study is to assess the effect of body mass index (BMI) on outcomes of in vitro fertilization (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) among polycystic ovarian syndrome (PCOS) and non-PCOS patients. **Material and Methods:** This was a retrospective cohort study that was performed in the Ege University IVF Center. Patients who were under 35 years old were included in the study and were divided into four groups based on their BMI. The number of retrieved oocytes, metaphase 2/metaphase 1 ratio, 2 pn embryos and clinical pregnancy rate among PCOS and non-PCOS patients were compared between different BMIs. **Results:** IVF/ICSI outcomes in obese PCOS patients were evaluated lower rate of clinical pregnancy, number of retrieved oocytes and 2 pn embryos than in non-obese PCOS pregnancies. **Conclusion:** Obesity in PCOS patients led to poor outcomes of IVF/ICSI.

Keywords: : Body mass index (BMI); obesity; polycystic ovarian syndrom (PCOS);
in vitro fertilization (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI); infertility

Correspondence: Ferruh ACET

Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması ve İnfertilite Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: acetferruh@hotmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 07 Dec 2020

Accepted: 31 Mar 2021

Available online: 05 Apr 2021

2587-0084 / Copyright © 2021 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Ovulasyon bozuklukları infertilitenin yaygın nedenlerindendir ve polikistik over sendromu (PKOS) anovulasyon ile ilişkili en sık görülen durumdur. Genel popülasyona bakıldığında; etnik köken, fenotipik özellikler ve kullanılan tanımlama şekline göre değişmekle birlikte görülme sıklığı %5-15 arasındadır.¹ Tanı kriterleri ilk defa 1990 yılında National Institutes of Health (NIH) tarafından belirlenirken (kronik anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi) daha sonra 2003 yılında ESHRE/ASRM konsensusu ile Rotterdam kriterleri belirlenmiştir.^{2,3} Bu konsensusa göre oligo/anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik over görüntüsünü içeren 3 kriterin en az ikisinin olması önerilmiştir. Son olarak 2008 yılında Androgen Excess and PCOS Society tanı için ovulatuar fonksiyon bozukluğu ve klinik/biyokimyasal hiperandrojenizmin gerekli olduğunu ayrıca vurgulamıştır.⁴

Etiyolojisi henüz tam olarak bilinmezken genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı multifaktöryel bir hastalık olarak düşünülmektedir. Anovulasyon ile hiperandrojenizm arasında kompleks bir patofizyolojik ilişki bulunmaktadır. PKOS'lu kadınlarda sıklıkla gonadotropin releasing hormon pulsatilitesi artmakta ve bunun sonucunda hipofizden luteinize hormon (LH) salınımı ve LH/folikül stimüle hormon (FSH) oranı artmaktadır.⁴

FSH granuloza hücrelerinde androjenlerin östrojene aromatisasyonunu ve follikül maturasyonu sağlarken LH teka hücrelerinden androjen sentezini uyarmaktadır. Intraovaryan androjenler preantral ve erken antral follikül gelişimini uyarırken sonraki antral evrelerde atreziyi indüklemektedir. Androjenlerin bu atrezik etkileri gonadotropin bağımlı follikülogenezis aşamasından FSH bağımlı aşamaya geçiş sırasında follikül boyutları 2-6 mm arasında iken başlamaktadır.⁵ PKOS'lu hastalarda folliküler fazda FSH düzeyleri göreceli olarak daha düşük olmakta bunun sonucu olarak androjenlerin aromatisasyonu yetersiz kalmakta ve FSH bağımlı dominant follikül maturasyonu başarısız olmaktadır. Anovulatuar PKOS lu hastalarda, granuloza hücrelerinden salgılanımı artmış olan antimüllerian hormon (AMH) FSH ın aromatisasyon etkisini baskılamakta ve son follikül maturasyonuna karşı koymaktadır.⁶ Sonuç olarak

PKOS'lu hastalarda ultrasonografide çok sayıda küçük antral follikül tespit edilmektedir.

İnsülin rezistansı etiyolojide önemli rol oynayan faktörlerden birisidir, zayıf PKOS'lu kadınların %75'inde obez PKOS lu kadınların ise %95'inde insülin rezistansı görülür.⁷ Hiperinsülinemi teka hücrelerinden androjen üretimini de arttırmakta aynı zamanda seks hormon bağlayıcı globülün düzeylerini düşürerek serbest androjen düzeylerini de arttırmaktadır. Obezite tanı kriteri olmamakla birlikte hastaların %80'inde PKOS'un etkilerini arttıran bir komorbitedir. Adipoz dokudan salgılanan leptin insülin gibi androjen üretimini arttırarak over fonksiyonu üzerinde etki göstermektedir.⁸

Anovulatuar infertilitesi bulunan kadınların yaklaşık %80'inde PKOS görülür. Her ne kadar infertilitenin esas nedeni oligo/anovulasyon gibi görünse de implantasyon oranlarını azaltan endometrial değişiklikler, obezite ve azalmış oosit kalitesi de infertilite ile ilişkili olabilir. PKOS ile ilişkili anovulatuar infertilite tedavisinde esas amaç LH-insülin-leptin kontrolündeki artmış androjen sentezi ve sonuç olarak gelişen folliküler atreziden kurtulup FSH kontrolünde dominant follikül gelişimini sağlamaktır.⁹

Obezite; hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi kronik hastalıklara neden olabileceği gibi reproduktif sistem üzerine de olumsuz etkiler göstermektedir. Daha öncesinde yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksinin IVF/ICSI sonuçları üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Polikistik over sendromu (PKOS) kadınların yaklaşık %5'inde görülmekte ve olguların yarıya yakını obezite sorunları yaşamaktadır. Obez PKOS'lu hastalarda kilo verme 1. basamak tedavi seçeneğidir. Obez PKOS'lu hastalarda vücut kitle indeksi ile IVF sonuçları arasındaki ilişki tam olarak anlaşılabilmemiş değildir.^{10,11} Bu çalışmanın amacı, polikistik over sendromlu hastalarda vücut kitle indeksinin in vitro fertilizasyon (IVF)/intracytoplasmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonuçları üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması İnfertilite Uygulama ve Araştırma merkezinde retrospektif kohort olarak yapıldı. Temmuz 2016 ile

Aralık 2018 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 35 yaş altı, Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konan 160 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma Helsinki deklarasyonu 2008 uygulamasına uygun olarak yapılmıştır. Hastalar vücut kitle indeksi düzeylerine göre 4 gruba ayrıldı. Vücut kitle indeksi $24-28 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlar kilolu 28 kg/m^2 üzerinde olan hastalar obez olarak tanımlandı. IVF/ICSI öncesinde, her bir hastanın ağırlık, boy, yaş, infertilite süresi, infertilite tipi, kapsamlı tıbbi öykü ve üreme öyküsü kayıt edilerek genel infertilite değerlendirildi. Hastalar standart kabul edilen endikasyonlara göre IVF veya ICSI siklusu için seçildi.

Gonadotropin dozuna yaş, antral folikül sayısı, daha önceki tedaviye cevabı ve over rezerv testlerine göre karar verildi. Tüm hastalara standart antagonist protokol uygulandı. Siklus monitorizasyonu Tvusg ve estradiol ölçümleri ile yapıldı. İki veya daha fazla 16 mm üzerinde folikül, tespit edildiğinde insan koryonik gonadotropin (HCG) 250 mcg uygulandı ve oosit toplanması yaklaşık 36 saat sonra gerçekleştirildi. Oosit toplama sonrası 2-3. günü klivaj evre embryo transferi yapıldı.

Farklı vücut kitle indeksi düzeylerinde toplanan oosit sayısı, metafaz 2 oranı, 2 çekirdekli embryo sayısı ve klinik gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

BULGULAR

Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve İnfertilite merkezine çocuk istemi nedeniyle başvuran ve IVF/ICSI endikasyonu konulan 160 PKOS'lu hasta retrospek-

tif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilen gruptan 5 hasta düşük kilolu ($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$), 73 hasta normal kilo aralığında ($18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 24 \text{ kg/m}^2$), 50 hasta kilolu ($24 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$) 32 hasta ise obez idi. ($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$). Vücut kitle indeksi yüksek hasta grubunda bazal FSH, LH ve E2 düzeyleri düşük iken testosteron seviyeleri yüksek saptandı (Tablo 1).

ICSI/ IVF sonuçları değerlendirildiğinde ise kilolu ve obez hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda sonuçların daha olumsuz olduğu tespit edildi ($p < 0,05$) Yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük kilolu hasta grubunda da normal kilolu hastalara göre daha düşük gebelik sonuçları elde edildi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Artmış vücut kitle indeksinin reproduktif sistemi olumsuz etkilediği gösterildiğinden, obezitenin IVF/ICSI sonuçları üzerindeki etkisini araştırmaya yönelik de çalışmalar yapılmaktadır ancak sonuçlar da çelişkiler bulunmaktadır. Biz de bu çalışmamızda polikistik over sendromlu hastaları vücut kitle indekslerine göre 4 gruba ayırarak IVF/ICSI sonuçları üzerine etkilerini araştırmayı hedefledik. Sonuçlar değerlendirildiğinde vücut kitle indeksi yüksek hasta grubunda bazal FSH, LH ve E2 düzeyleri düşük iken, testosteron seviyeleri yüksek saptandı. Yine IVF/ICSI sonuçlarına bakıldığında obez grupta oosit maturasyonu oranlarının, elde edilen embryo sayısının ve implantasyon oranlarının düşük olduğu saptandı.

TABLO 1: Bazal karakteristik özellikler.

Grup	1. BMI $< 18 \text{ kg/m}^2$	2. BMI $18-25 \text{ kg/m}^2$	3. BMI $25-30 \text{ kg/m}^2$	4. BMI $30 < \text{kg/m}^2$
Yaş	$28,5 \pm 2,8$	$29,1 \pm 3,2$	$28,1 \pm 2,8$	$28,2 \pm 3,5$
İnfertilite süresi	$2,8 \pm 1,9$	$22,9 \pm 1,7$	$2,6 \pm 1,4$	$2,9 \pm 2,4$
Tubal faktör %	42,2	45,2	43,5	49,07
Endometriozis %	12,7	13,5	15,6	14,8
Erkek faktör %	23,5	17,8	17,5	13,4
Erkek+ kadın faktör %	8	9,5	9,3	8,3
FSH	$8,2 \pm 2,5$	$7,6 \pm 2,3$	$7,2 \pm 1,7$	$7,0 \pm 1,7$
LH	$4,8 \pm 2,08$	$4,7 \pm 2,9$	$4,8 \pm 3,1$	$5,2 \pm 2,6$
E2	$44,2 \pm 16,2$	$39,5 \pm 16,7$	$36,5 \pm 14,5$	$37,6 \pm 15,3$
TESTOSTERON	$0,35 \pm 0,2$	$0,38 \pm 0,19$	$0,41 \pm 0,18$	$0,50 \pm 0,2$

TABLO 2: IVF sonuçları.

Grup	Elde edilen oosit sayısı	Metafaz 2/metafaz1	2pn embryo	Klinik gebelik %
1.Bmi <18 kg/m ²	15,82±5,58	12,62±2,25	8,92±5,31	50
2.Bmi 18-25 kg/m ²	17,31±8,51	13,82±3,50	8,13±8,22	52,4
3.Bmi 25-30 kg/m ²	11,73±8,23*	9,3±5,32*	4,11±5,33*	35,2*
4.Bmi 30< kg/m ²	10,12±7,47*	7,1±5,31*	1,91±6,22*	34*

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda en sık görülen anovulator infertilitenin nedenidir ve çocuk doğurma çağındaki kadınların %10'unu etkilediği tahmin edilmektedir.¹² Obezite tüm dünyada milyonları etkileyen yaygın bir durumdur.

PKOS'lu kadınlarda obezite sık görülür. Bu durum genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilir. PKOS'lu hastaların %60'ından fazlasında obezite bildirilmiştir, bu da infertilite riskini arttıran bir durumdur.¹³

Hiperandrojenemi ve azalmış progesteron seviyesine bağlı yükselmiş LH düzeyleri prematür lüteinizasyon ve anovulasyona neden olmaktadır. Obez PKOS'lu hastalarda hipofizer LH salınımı daha belirgin yükseklikte izlenmektedir.¹⁴

Artmış insülin direnci ve buna ikincil oluşan hipereinsülinemi androjen yüksekliğini arttırmakta ve bu da granuloza hücrelerinde hormon sekresyonunun inhibisyonuna ve folliküler atreziye neden olmaktadır.

IVF/ICSI sikluslarında, PKOS'lu hastalarda, alınan oosit sayısı vücut kitle indeksi artışı ve gonadotropin dozu ile negatif korelasyon göstermektedir. Obez hasta grubunda artmış leptin düzeyleri FSH sekresyonunu ve teka hücrelerinden östrojen salınımını inhibe ederek toplanan oosit sayısında azalmaya neden olmaktadır. Obez hasta grubunda da elde edilen oosit sayısı daha düşük saptanmaktadır.¹⁵ Yine de PKOS, obezite ve IVF/ICSI sonuçları arasındaki ilişkide çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Biz yapmış olduğumuz çalışmamızda vücut kitle indeksi yüksek PKOS'lu grupta elde edilen oosit sayısını daha düşük saptadık. Dolaşımda ki artmış insülin düzeyleri oosit maturasyon ve kalitesini olumsuz etkilemekte dolayısıyla transfer edilen em-

bryo sayısı azalmakta bu da gebelik sonuçlarını olumsuz etkilemektedir.

SONUÇ

PKOS'lu hastalarda yüksek vücut kitle indeksi, klinik gebelik oranını anlamlı derecede düşürmekte ve IVF/ICSI sonuçlarının kötüleşmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte, IVF/ICSI sonuçları üzerindeki etkisinin hangi patofizyolojik yol ile gerçekleştiği hala tartışmalıdır. Yapmış olduğumuz çalışmamız da tespit edildiği üzere obez PKOS'lu hastalarda kilo verme IVF/ICSI sonuçları üzerine olumlu etki göstermektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Erol Tavmergen; **Tasarım:** Ferruh Acet; **Denetleme/Danışmanlık:** Ege Nazan Tavmergen Göker; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Gülnaz Şahin; **Analiz ve/veya Yorum:** Ferruh Acet; **Kaynak Taraması:** Gülnaz Şahin; **Makalenin Yazımı:** Ferruh Acet; **Eleştirel İnceleme:** Ege Nazan Tavmergen Göker; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Ege Nazan Tavmergen Göker; **Malzemeler:** Ferruh Acet.

KAYNAKLAR

1. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31:2841-55. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25. [\[Crossref\]](#)
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al.; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2248-56. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Pan JX, Zhang JY, Ke ZH, et al. Androgens are double-edged swords: Induction and suppression of follicular development. *Hormone (Athens).* 2015;14:190-200. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Bhude P, Homburg R. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:38-45. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod.* 2013;28(3):777-84. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;113:1148-59. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(10):1162-7. doi: 10.1111/aogs.13395. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009;9:88. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
11. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-- The Evidence Report. *Obes Res* 1998;6:51S-209S.
12. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *Arch Dis Child.* 1997;77:89-90. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
13. Dafopoulos K, Venetis C, Pourmaras S, Kallitsaris A, Messinis IE. Ovarian control of pituitary sensitivity of luteinizing hormone secretion to gonadotropin-releasing hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009;92:1378-80. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Pagán YL, Srouji SS, Jimenez Y, Emerson A, Gill S, Hall JE. Inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome: investigation of hypothalamic and pituitary contributions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1309-16. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Greisen S, Ledet T, Ovesen P. Effects of androstenedione, insulin and luteinizing hormone on steroidogenesis in human granulosa luteal cells. *Hum Reprod.* 2001;16:2061-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)