



<https://doi.org/10.24245/rmmr.v12id.3585>

# Comportamiento de las concentraciones séricas de hormona luteinizante postratamiento con metformina en mujeres infértiles y con resistencia a la insulina

## Behavior of serum luteinizing hormone level after metformin treatment in infertile women with insulin resistance.

Diana Guadalupe Blancarte-Reyes,<sup>1</sup> Sairi Santos-Altamirano,<sup>2</sup> María Dolores Cortés-Ruvalcaba

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La resistencia a la insulina condiciona la aparición de hiperinsulinemia; ésta, a su vez, se asocia con incremento de la hormona luteinizante.

**OBJETIVO:** Determinar si existe disminución de la concentración sérica de hormona luteinizante posterior a la toma, durante seis semanas, de tres dosis al día de 425 mg por vía oral de metformina en mujeres infértiles y con resistencia a la insulina.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Ensayo clínico, cuasi experimental, analítico, longitudinal y prospectivo llevado a cabo para evaluar el comportamiento de las concentraciones séricas de hormona luteinizante a partir de una medición basal y posterior al tratamiento con metformina en mujeres infértiles y con resistencia a la insulina. Para las variables cuantitativas se calculó la media aritmética y la desviación estándar, los valores mínimo y máximo de cada una. Para las variables cualitativas se calcularon las medidas de frecuencia, expresadas en porcentajes, mediante ANOVA.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 38 pacientes con resistencia a la insulina e infertilidad y límites de edad de 18 y 40 años, con cualquier factor de infertilidad e índice de HOMA-IR mayor de 2.5. Se encontró que al disminuir la hiperinsulinemia, con la ingesta de metformina, las concentraciones de hormona luteinizante se redujeron significativamente.

**CONCLUSIONES:** Puesto que las concentraciones de hormona luteinizante disminuyen con la ingesta de metformina ésta, como se confirmó en éste y otros estudios, está indicada para aumentar los ciclos ovulatorios en pacientes infértiles y con resistencia a la insulina.

**PALABRAS CLAVE:** Resistencia a la insulina; hormona luteinizante; metformina; infertilidad en la mujer; hiperinsulinemia.

### Abstract

**BACKGROUND:** Insulin resistance conditions the appearance of hyperinsulinemia; this, in turn, is associated with an increase in luteinizing hormone.

**OBJECTIVE:** To determine whether there is a decrease in serum luteinizing hormone concentration following oral doses of 425 mg of metformin 3 times daily in infertile women with insulin resistance.

**MATERIALS AND METHODS:** Clinical, quasi-experimental, analytical, longitudinal and prospective trial carried out to evaluate the behavior of serum luteinizing hormone concentrations from a baseline and post-treatment measurement with metformin in infertile women with insulin resistance. For quantitative variables, the arithmetic means and standard deviation, minimum and maximum values of each were calculated. For

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Obregón, Sonora.

<sup>2</sup> Bióloga de la Reproducción, Hospital General de Zona 4, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guaymas, Sonora.

<sup>3</sup> Bióloga de la Reproducción, Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tijuana, Baja California.

**Recibido:** octubre 2019

**Aceptado:** diciembre 2021

### Correspondencia

Diana Guadalupe Blancarte Reyes  
dian\_br2@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Blancarte-Reyes DG, Santos-Altamirano S, Cortés-Ruvalcaba MD. Comportamiento de las concentraciones séricas de hormona luteinizante postratamiento con metformina en mujeres infértiles y con resistencia a la insulina. Reproducción (México) 2021; 13: marzo 2022.

qualitative variables, frequency measures, expressed as percentages, were calculated by ANOVA.

**RESULTS:** Thirty-eight patients with insulin resistance and infertility and age limits of 18 and 40 years, with any infertility factor and HOMA-IR index greater than 2.5 were studied. It was found that by decreasing hyperinsulinemia with metformin intake luteinizing hormone concentrations were significantly reduced.

**CONCLUSIONS:** Since luteinizing hormone concentrations decrease with metformin intake, metformin, as confirmed in this and other studies, is indicated to increase ovulatory cycles in infertile patients with insulin resistance.

**KEYWORDS:** Insulin resistance; Luteinizing hormone; Metformin; Infertility female; Hyperinsulinism.

## ANTECEDENTES

La infertilidad es la imposibilidad para completar un embarazo luego de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin uso de método anticonceptivo.<sup>1</sup> Puesto que la infertilidad afecta a cerca del 15% de las parejas<sup>2</sup> se ha incrementado la necesidad de recurrir a las técnicas de reproducción.<sup>3</sup>

El sobrepeso y la obesidad son dos de los mayores contribuyentes a la dificultad para conseguir el embarazo.<sup>4</sup> En México, la prevalencia de sobrepeso es del orden de 71.9% en mujeres entre 30 y 60 años, 34.5% de este grupo padecen obesidad.<sup>5</sup> La repercusión de este trastorno ha motivado múltiples investigaciones científicas. En la bibliografía está demostrado el aumento en el tiempo para conseguir la concepción derivado de los ciclos anovulatorios, del bloqueo en la producción de GnRH y de la alteración en los pulsos de hormona folículo estimulante y luteinizante. Todo esto consecuencia de la mayor aromatización periférica que aumenta la cantidad de estrógenos libres e inhibe el eje hipotálamo-hipófisis-ovario.<sup>5,6,7</sup> Por lo general, la obesidad se asocia con resistencia a la insulina.<sup>8</sup>

En la edad reproductiva, la infertilidad se relaciona con resistencia a la insulina manifestada en el síndrome de ovario poliquístico. Éste y la anovulación crónica, por sí solos, ocasionan el 40% de las causas de infertilidad en la mujer.<sup>9</sup> La prevalencia de resistencia a la insulina en mujeres infértiles es de alrededor de 50%,<sup>10</sup> en pacientes con síndrome de ovario poliquístico del 60 al 80% y en 90% de las pacientes obesas y con síndrome de ovario poliquístico.<sup>11</sup> Múltiples estudios indican la relación entre las concentraciones de insulina y el funcionamiento ovárico, que directamente estimulan a las células de la teca para que produzcan andrógenos.

La hormona luteinizante (LH) tiene una participación decisiva en la anovulación crónica debido a un pico excesivo y sostenido en su producción que, a su vez, se refleja en producción excesiva de andrógenos en el ovario. Esto resulta en aumento de la aromatización periférica de estrógenos que genera picos sostenidos de estradiol e inhibe los pulsos de FSH y estos, a su vez, aumentan la LH para lograr la producción de progesterona, que no se forma debido al nulo crecimiento folicular en el ovario y, al final, resulta en múltiples folículos preantrales menores de 10 mm.<sup>12,13</sup> La



asociación entre hormona luteinizante e insulina como causantes de anovulación y contribuyentes decisivas a la aparición del síndrome de ovario poliquístico ha quedado demostrada en múltiples estudios. Se origina un círculo vicioso que impide las menstruaciones regulares y, por lo tanto, genera infertilidad.<sup>14</sup> Ejemplo de ello es el estudio de Malini y su grupo que demostraron que las concentraciones de insulina por arriba de lo normal se asocian con picos mayores de 10 mUI/mL de hormona luteinizante que dan lugar, prácticamente, a dos veces las concentraciones de testosterona en comparación con el grupo estudiado. Esto apoya la teoría del bloqueo del eje hipófisis ovario que incrementa los pulsos de LH y libera andrógenos en las células de la teca, lo que se refleja en anovulación.<sup>15</sup>

Uno de los tratamientos más indicados para contrarrestar la resistencia a la insulina es la metformina.<sup>16</sup> Entre los efectos demostrados de este medicamento están: reducción de la hiperinsulinemia, de la resistencia a la insulina, del hiperandrogenismo, mejores concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales, regularización de los pulsos de LH y, secundariamente, los ciclos ovulares.<sup>17</sup>

La metformina sigue demostrando su utilidad en el tratamiento de adolescentes con sobrepeso u obesidad y datos sugerentes de resistencia a la insulina porque favorece la pérdida de peso y el restablecimiento de los ciclos ovulatorios.<sup>18</sup> Igualmente, durante la juventud, como coadyuvante en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico e infertilidad por disfunción ovulatoria<sup>19</sup> y en la posmenopausia por el riesgo aumentado de diabetes y síndrome metabólico.<sup>20</sup>

Por lo anterior, el objetivo de este estudio consistió en determinar si existe disminución de la concentración sérica de hormona luteinizante posterior a la toma, durante seis semanas, de 3 dosis al día de 425 mg por vía oral de metfor-

mina en mujeres infértiles y con resistencia a la insulina.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo clínico, cuasi experimental, analítico, longitudinal y prospectivo llevado a cabo del 1 de enero al 31 de julio de 2019 en pacientes atendidas en los consultorios de Medicina de la Reproducción. *Criterios de inclusión:* mujeres entre 18 y 40 años con cualquier factor de infertilidad y resistencia a la insulina sin contraindicación a la metformina, historia clínica completa, con mediciones antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal), perfil ginecológico sanguíneo (FSH, LH, estradiol, progesterona del tercer al quinto día del ciclo); además: TSH, T4 libre, prolactina, perfil andrológico (testosterona, dehidroandrostenediona, androstenediona, 17-OH progesterona). *Criterios de exclusión:* hipotiroidismo, hiperprolactinemia e hiperandrogenismo de origen no ovárico. A las pacientes en amenorrea se les indujo la menstruación con una dosis de 10 mg de medroxiprogesterona cada 24 horas durante 5 días; posteriormente se les hicieron estudios de laboratorio y de ultrasonido vaginal para determinar el recuento folicular antral y la línea endometrial. De todas las pacientes con un índice de HOMA-IR mayor de 2.5 se obtuvo el consentimiento informado para ser tratadas con metformina e ingresar al estudio. El tratamiento con metformina fue con una dosis de 425 mg cada 8 horas, acompañada de los alimentos, durante un lapso de seis semanas, sin modificación del estilo de vida. Como intervención agregada al protocolo inicial de la pareja infértil, a las 6 semanas se repitió la medición de la LH sérica del día tres de la menstruación.

Todos los datos se reunieron en una hoja de Excel 2010 y se analizaron en el programa SPSS versión 2.0. Se calcularon la media aritmética y la desviación estándar para las variables cuan-

titativas, el valor mínimo y máximo de cada una. Para las variables cualitativas se calcularon las medidas de frecuencia, expresadas en porcentajes. Mediante ANOVA se corroboró la hipótesis como resultado de efectividad en un valor cercano al 1, que determina la existencia de asociación alta entre el tratamiento con metformina y la disminución de las concentraciones de hormona luteinizante.

RESULTADOS

Se estudiaron 38 pacientes entre 18 y 40 años, con cualquier factor de infertilidad, con índice de HOMA-IR mayor de 2.5. En relación con las variables sociodemográficas (**Cuadro 1**) se encontró una media de edad de 31 años (DE ± 4.67). Los límites de peso fueron 66 y 122 kg, con media de 85 kg (DE ± 14.2). Ninguna de las pacientes tuvo índice de masa corporal en límites de normalidad. El 47% (n = 18) tenía obesidad grado I, el 32% (n = 12) sobrepeso, el 11% (n = 4) obesidad grado II y el 11% restante obesidad grado III (n = 4).

La mayoría (24 de 38) de las pacientes cursó con infertilidad primaria, y 14 de 38 con infertilidad secundaria. De estas últimas todas tuvieron el antecedente de un embarazo previo.

La media basal de las concentraciones séricas de hormona luteinizante fue de 7.6 UI/L y la media posterior al tratamiento 4.2 UI/L con un diferencial o delta de 3.4 UI/L. En general, una respuesta favorable al tratamiento. Se encontró que 31 de 38 pacientes experimentaron mejoría; 5 de 38 permanecieron dentro de los mismos límites y en 2 disminuyeron.

Entre las pacientes con infertilidad primaria, en 19 se encontró disminución de la LH, en 3 aumentó y en 2 permanecieron en los mismos valores previos. En las pacientes con infertilidad secundaria, 12 tuvieron disminución de la LH y en 2 hubo aumento. **Cuadro 2**

Las pacientes se categorizaron según el IMC en: sobrepeso, obesidad grados I, II y III (**Cuadro 3**). Se registraron 12 pacientes con sobrepeso, 18 con obesidad grado I, 4 con obesidad grado II y otras 4 con obesidad grado III. En la obesidad grado I predominó la infertilidad secundaria y en los grupos de obesidad II, III y sobrepeso fue más frecuente la infertilidad primaria.

Por lo general, en todos los grupos la delta fue a favor del tratamiento; las pacientes con sobrepeso y obesidad grado I tuvieron mejoría en 58 y 89%, respectivamente.

Cuadro 1. Parámetros de estudio y datos estadísticos

		Peso kg	Talla m	IMC	LH previa (UI/L)	LH postratamiento (UI/L)	Edad
n	Válido	38	38	38	38	38	38
	Perdidos	0	0	0	0	0	0
Media		85.02	1.62	32.04	7.6	4.2	31
Moda		76.0ª	1.63	29.30	4.90	2.50	33
Desviación estándar		14.22 ± 2.5	0.6 ± 6-9	3.4 ± 7.2	3.4 ± 7.2	2.3 ± 1.9	46
Mínimo		66,00	1.50	1.20	1.20	1.29	21
Máximo		122,00	1.83	18.3	18.3	10.2	40

ªExisten múltiples modos. Se demuestra el valor más pequeño.

**Cuadro 2.** Tipo de infertilidad y concentraciones de LH

		Concentraciones de LH			Total
		Disminuyó	Aumentó	Se mantuvo	
Tipo de infertilidad	Primaria	19	3	2	24
	Secundaria	12	2	0	14
Total		31	5	2	38

De acuerdo con la prueba de ANOVA en el IMC y el peso las diferencias fueron estadísticamente significativas debido a la categorización efectuada conforme al IMC.

Sorprendió que la edad representó un valor estadísticamente significativo, quizá debido al hecho de que las pacientes con obesidad grados II y III eran más jóvenes; sin embargo, fue el grupo con menos pacientes debido a que la edad promedio fue de 25 y 27.2 años, respectivamente.

Por lo que se refiere a los resultados de ANOVA con respecto al peso, IMC y edad fue de 0.00, lo que indica que sí existe diferencia significativa. La talla ( $p = 0.639$ ) sugiere que no hay diferencia significativa y comprueba que lo que más modifica el IMC es el peso. La LH basal ( $p = 0.851$ ) y la LH postratamiento ( $p = 0.909$ ) no mostraron diferencia significativa en sus concentraciones, lo que indica que existe mayor asociación entre el tratamiento con metformina y su disminución.

### Cuadro 3

## DISCUSIÓN

En muchos países la infertilidad se ha convertido en un problema de salud pública debido a sus elevadas y crecientes tasas de prevalencia e incidencia. En México, la infertilidad no se considera un problema de salud pública prioritario a pesar de que la demanda de atención por esta causa se esté incrementando y la oferta de servicios especializados siga siendo limitada.

En este contexto se estudió a 38 mujeres que acudieron a la consulta de Biología de la Reproducción, independientemente del tipo de infertilidad que tuvieran. Se encontró mayor prevalencia de infertilidad primaria con respecto de la secundaria. En un informe de 2013 se reportó que el 64% de las mujeres padecían infertilidad secundaria y el 46% infertilidad primaria.<sup>21</sup> En 2010, en el mundo, el 1.9% de las mujeres de 20 a 44 años que deseaban tener hijos no lo consiguieron y el 10.5% de quienes sí consiguieron uno no fue posible en el segundo.

De manera dispar al desenlace de nuestro ensayo, con respecto a la población del Hospital General Regional de Ciudad Obregón, Sonora, en el estudio de Direckvand y su grupo reportaron 60% de infertilidad secundaria en comparación con 40% de infertilidad primaria.<sup>22</sup>

La edad fue otro desenlace con una diferencia estadísticamente significativa asociada al peso, debido a que los dos grupos de mayor peso fueron de menor edad y con menos representantes. La explicación es que se encuentran en el grupo etario de mayor fertilidad, por lo tanto, de mayor reserva ovárica, con más posibilidad de un embarazo espontáneo y menor necesidad de técnicas de reproducción.

Si bien la edad, por sí sola, tiene repercusión en la fertilidad, los datos históricos sugieren que entre las poblaciones que no usan anti-conceptivos las tasas de fertilidad disminuyen con el aumento de la edad de las mujeres. La

**Cuadro 3.** Desenlaces de ANOVA con respecto al peso, IMC y edad

	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III	p
n (%)	12 (31.6)	18 (47.4)	4 (10.5)	4 (10.5)	
Peso (kg)	74.33	82.61	99.25	113.75	0.000
Talla (m)	1.65	1.62	1.62	1.61	0.639
IMC	27.2	31.46	37.65	43.64	0.000
Edad	30	33.8	25	27.2	0.000
LH basal	8.2583	7.0944	7.8	7.825	0.851
LH postratamiento	4.4667	4.1817	3.9	4.325	0.997
Delta LH	3.79	2.91	3.9	3.5	0.909
<b>Tipo de infertilidad</b>					
Resistencia a la insulina	10 (83.3)	8 (44.4%)	4 (100%)	4(100%)	
Debido a resistencia a la insulina	2 (16.7%)	10 (55.6%)	0	0	
<b>Comportamiento de la LH</b>					
Disminuye	7	16	4	4	
Aumenta	4	1	0	0	
Igual	1	1	0	0	

fecundidad de las mujeres disminuye gradual pero significativamente a partir de los 32 años y aún con más rapidez después de los 37 años. La educación y la mayor conciencia del efecto de la edad en la fertilidad son decisivas para aconsejar a la paciente que desea un embarazo. Conforme más edad se tiene la prevalencia de infertilidad es mayor. Esto debido al cese biológico de la función ovárica que repercute en la calidad ovocitaria, en asociación con un aumento gradual en las concentraciones circulantes de la hormona foliculoestimulante (FSH) y disminución de las antimüllerianas, según el estudio Female Age-Related Fertility Decline ACOG 2014,<sup>23</sup> lo que se corroboró en los desenlaces de nuestro estudio donde el grupo de edad de mayor incidencia de infertilidad fue el de 33 años (n = 8; DE  $\pm$  4.6).

La obesidad afecta varios aspectos de la salud, incluida la fertilidad. En las mujeres con sobrepeso u obesidad la resistencia a la acción de la insulina condiciona un estado de hiperinsulinismo endógeno que estimula la producción de

andrógenos por las células de la teca del ovario e inhibe la liberación hepática de la globulina transportadora de andrógenos; esto, a su vez, provoca que la testosterona libre circulante se incremente. Todo lo anterior modifica la liberación de progesterona que se refleja en anovulación crónica e inhibición de la función del cuerpo lúteo, que condicionan mayor posibilidad de infertilidad en este grupo de mujeres.<sup>24</sup>

La fecundidad de las mujeres con sobrepeso u obesidad es menor que en las que se encuentran en peso normal; en las primeras, las posibilidades de embarazo se reducen al menos 8% y en las segundas 18%.<sup>22</sup> Por lo tanto, los desenlaces de nuestro ensayo confirman que la fertilidad en mujeres con sobrepeso y obesidad disminuye.

Se categorizó a las pacientes según su índice de masa corporal. Llamó la atención que todas tenían sobrepeso o más, pues ninguna estaba en peso normal. Todas tuvieron un índice de HOMA sugerente de resistencia a la insulina. En



general, 25 de las 38 pacientes tenían un grado de obesidad, pesaban más de 82 kg.

La corrección de la hiperinsulinemia con metformina tiene un efecto benéfico en las mujeres con anovulación. Un grupo de consenso no recomienda la indicación rutinaria de la metformina para inducción de la ovulación, excepto en quienes tienen intolerancia a la glucosa.<sup>25</sup> Debido a esto, en este estudio solo se incluyeron pacientes con diagnóstico de resistencia a la insulina e infertilidad. Se trataron con metformina durante 6 semanas y, posteriormente, se les tomó una muestra de laboratorio para corroborar las concentraciones de LH y se encontró una disminución en 31 de las 38 estudiadas, con un aumento de los valores de LH del 5% (n = 2) y 5 de las 38 pacientes permanecieron en los mismos valores previos a la ingesta de metformina. Se estima que los valores de las pacientes en quienes no disminuyó la hormona luteinizante pudo deberse a un sesgo por el mal apego a la pauta indicada.

La interpretación de los resultados mediante ANOVA permite deducir que la metformina se asocia, de una manera importante, con disminución de la hormona luteinizante después de 6 semanas de consumo. Esto representa, en teoría, una disminución de los pulsos anormales de LH en la hipófisis, mejora en los ciclos ovulares y normalización de los ciclos menstruales.

## CONCLUSIONES

En virtud del reducido tamaño de la muestra estudiada y del poco tiempo de tratamiento no es posible emitir ningún tipo de recomendación. Sin embargo, conforme a los datos obtenidos, la infertilidad primaria tuvo mayor prevalencia en comparación con la infertilidad secundaria. Fue más frecuente en mujeres de 33 años, de las que todas tenían índice de masa corporal mayor de 25, con predominio de la obesidad

grado I. Por ello, en esta población de estudio la obesidad constituyó un verdadero problema de salud reproductiva.

En relación con el objetivo principal del estudio sí hubo una disminución significativa en las concentraciones séricas de hormona luteinizante en 21 de las 26 pacientes con resistencia a la insulina e índice de HOMA-IR mayor de 2.5 que se apegaron al tratamiento con 425 mg de metformina 3 veces al día; la cantidad fue mayor a la esperada. Es importante estimular e impulsar estudios con mayor cantidad de pacientes y observarlas durante más tiempo de tal manera que lo aquí planteado pueda confirmarse.

## REFERENCIAS

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised glossary of ART terminology, 2009. *Human Reproduction* 2009; 24: 2683-87. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep343>
2. Thoma ME, McLain AC, Germaine N, Louis JF. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril* 2013; 99 (5): 1324-31.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.037>
3. Katz P, Showstack J, Smith JF, Nachtigall RD, Millstein SG, et al. Costs of infertility treatment: results from an 18-month prospective cohort study. *Fertil Steril* 2011; 95 (3): 915-21. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.026>
4. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16 (1): 22. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
5. Dávila-Torres J, González-Izquierdo JJ, Barrera-Cruz A. Panorama de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53 (2): 240-9.
6. Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015; 16 (2): 111-7. doi: 10.5152/jtgga.2015.15232
7. Legro RS. Effects of obesity treatment on female reproduction: results do not match expectations. *Fertil Steril* 2017; 107 (4): 860-67. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.109>
8. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 (Suppl 2): S135-48. doi: 10.1055/s-2001-18576

9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103 (6): e44-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.019
10. Turan V, Sezer ED, Zeybek B, Sendag F. Infertility and the presence of insulin resistance are associated with increased oxidative stress in young, non-obese Turkish women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28 (2): 119-23. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2014.05.003>
11. Tannus S, Burke YZ, Kol S. Treatment strategies for the infertile polycystic ovary syndrome patient. *Womens Health (Lond)* 2015; 11 (6): 901-12. <https://doi.org/10.2217/whe.15.40>
12. Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone in the polycystic ovary syndrome and a novel hormone 'gonadotrophin surge attenuating factor'. *JR Soc Med* 1995; 88 (6): 339P-341P.
13. Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Et. Al. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; 78 (3): 176-85. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.04.024>
14. Dunaif A, Book CB. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18 (6): 774-800. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3906-0\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3906-0_14)
15. Malini NA, Roy George K. Evaluation of different ranges of LH:FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS) - Clinical based case control study. *Gen Comp Endocrinol* 2018; 260: 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.12.007>
16. Zhou J, Massey S, Story D, Lixin Li. Metformin: an old drug with new applications. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (10). <https://doi.org/10.3390/ijms19102863>
17. Obermayer-Pietsch B, Trummer C, Schwetz V, et al. Genetics of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18 (4): 401-6. doi: 10.1097/MCO.0000000000000190
18. Anderson KL. A Review of the prevention and medical management of childhood obesity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2018; 27 (1): 63-76. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2017.08.003>
19. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med* 2017; 26 (2): 359-67. doi: 10.17219/acem/59380
20. Kapoor E, Faubion S, Hines S, Stuenkel CA. Women's Health Endocrine Update. *J Women's Health (Larchmt)* 2017; 26 (12): 1365-68. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6434>
21. Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth. *Natl Health Stat Report* 2013;1.
22. Direkvand-Moghadam A, Kourosh S, Delpisheeh. The global trend of infertility: an original review and meta-analysis. *Int J Epidemiol Research* 2014; 1: 35-43.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril* 2014; 101 (3): 633-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.032
24. Soderlund SD. Obesity consequences on reproduction and pregnancy. *Rev Esp Méd Quir* 2016; 21 (2): 65-71.
25. Pantasri T, Norman RJ. The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 90-94. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.850660>