

Contemporary concepts of etiology and clinic of polycystic ovarian syndrome

Valentin Irmov

University multiprofile hospital for active treatment Deva Maria – Burgas, Bulgaria

Vesko Stoilov

Specialized hospital for active treatment Special Medic – Plovdiv, Bulgaria

Petar Petrov

Medical Institute of the Ministry of Interior – Sofia, Bulgaria

Tanyo Stefanov

Multiprofile hospital for active treatment Burgasmed – Burgas, Bulgaria

Abstract: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) or polycystic ovary syndrome, hyperandrogenic chronic anovulation, hyperandrogenic ovarianism, scleropolitic ovaries, etc. is one of the most common disorders in endocrinological practice and according to the World Health Organization (WHO) the most common endocrine disorder in women in reproductive age. In essence, PCOS is a complex of hormonal disorders that affect the whole body of the woman and the ultimate health. It was first described in 1935 by Stein and Leventhal in women with infertility, obesity, hair, amenorrhea and polycystic ovaries. Therefore the condition is also known as Stein-Leventhal's Syndrome. The concept of hyperandrogenic ovarianism is wider, although in the narrow sense it is meant polycystic ovary syndrome (PCOS).

Keywords: etiology, clinic, cysts, ovaries.

Съвременни концепции за етиологията и клиниката на Синдрома на поликистозните яйчници

Валентин Ирмов

УМБАЛ Дева Мария - Бургас

Веско Стоилов

СБАЛ Специал Медик - Пловдив

Петър Петров

Медицински институт на МВР - София

Таньо Стефанов

МБАЛ Бургасмед – Бургас

Резюме: Синдромът на поликистозните яйчници (СПКЯ) или още поликистозен овариален синдром, хиперандрогенна хронична ановулация, хиперандрогения овариалис, склерополикистозни яйчници и др. е едно от най-честите разстройства в ендокринологичната практика и по данни на СЗО най-разпространеното ендокринно заболяване при жени в репродуктивна възраст. По същество СПКЯ е комплекс от хормонални разстройства, които въздействат върху цялото тяло на жената и нейното здраве. За пръв път е описан през 1935 г. от Stein и Leventhal при жени със стерилитет, затлъстяване, окосмяване, аменорея и

поликистозни яйчници. Затова състоянието е известно още като Синдром на Stein-Leventhal. Понятието хиперандрогения овариалис е по-широко, въпреки че в тесен смисъл се разбира синдром на поликистозните яйчници.

Ключови думи: етиология, клиника, кисти, яйчници.

Честота

Състоянието се установява у 5-10 % от жените в репродуктивна възраст и е една от водещите причини за стерилитет и безплодие. СПКЯ в зависимост от наличните критерии за поставяне на диагнозата и е една от водещите причини за стерилитет и безплодие. Честотата на Синдрома сред девойки в пубертетна възраст е изчислена между 11-26%, като 50-60% от тях са с наднормено тегло. Според някои автори 95% от девойките с нерегулярна менструация имат СПКЯ. Има данни, че СПКЯ е най-честата причина за хиперандрогенемия и ановулация сред девойки с наднормено тегло в годините след менархе [1].

Етиология

Точната причина за Синдрома на поликистозните яйчници не е известна, въпреки многобройните изследвания в тази област. През последните десетилетия бяха застъпени множество хипотези целящи да изяснят етиологията му. Като най-достоверни за възникването му днес са възприети следните теории [2]:

Най-често застъпвани етиологични теории са:

1. Хипоталамо-хипофизарна дисфункция – нарушение на ритъма и/или на количеството на някои хормони, както и на техните взаимовръзки [9].

2. Теория за хиперандрогенемията, като първично нарушение цели да обясни появата на дисбалансът в андрогенните нива при Синдрома на поликистозните яйчници с нарушена пулсативна секреция на ЛХ. За Синдрома на поликистозните яйчници е характерна честота и амплитуда на секреторните пулсове. Според тази теория те могат да се променят, като отговор на променен овариален андрогенен синтез, в резултат от ензимен дефект или като първично нарушение. В потвърждение на тази теория е фактът, че най-често при Синдрома на поликистозните яйчници се установяват завишени серумни нива на ЛХ, както увеличено съотношение ЛХ/ФСХ. Високото ниво на ЛХ стимулира андрогенната продукция в овариалната строма, което води до увеличаване съдържанието на андрогени-андростендион и тестостерон в кръвното русло. В следствие те претърпяват периферна ароматизация (в мускулната и мастната тъкан) до естрон и естрадиол. В следствие естрогените увеличават чувствителността на хипофизата към GnRH [1].

За разлика от високото ниво на ЛХ, нивото на ФСХ при Синдрома на поликистозните яйчници обичайно е ниско или нормално. Ниското ниво на ФСХ води до намален естрогенен синтез в овариалните структури. По този начин в яйчника се създава хиперандрогенна микросреда, която води до нарушена фоликулогенеза и до появата на множество атретични фоликули – типичният за СПКЯ патологичен субстрат. Ниското ниво на ФСХ се дължи на няколко причини: отрицателна обратна връзка между естрогени и ФСХ; релативна нечувствителност на хипофизата към хипоталамични стимули посредством GnRH за секреция на ФСХ; синтез на овариален инхибин, който посредством ултракъса права връзка стимулира допълнително андрогенната продукция в яйчника, а чрез обратна връзка подтиска синтеза на ФСХ от хипофизата [24].

Действието на тестостерона допълнително се засилва, поради инхибиращото действие на андрогените по отношение на SHBG, синтезиран в черния дроб. Намаленото ниво на SHBG води до повишаване на свободния (несвързан) тестостерон. Противно на това естрогенът има за цел да увеличи нивото на SHBG, като с това се стреми да прояви максимално своя антиандрогенен ефект. При пациентки с хирзутизъм, ниското ниво на SHBG посредства бързото повишаване нивото на андрогените и тяхната периферна ароматизация до естрогени.

Това се случва в мускулната и мастната тъкан. Известно е, че количеството мастна тъкан е значително при повечето пациентки със СПКЯ. Така се стига до увеличаване на нивото на периферно синтезираните естрогени. Поради това за жените със СПКЯ е характерно високо естрогенно ниво в средата на фоликуларната фаза на менструалния цикъл [1,23].

3. Ензимни дефекти в продукцията на хормони от яйчниците и надбъбречните жлези [31].

4. Инсулинова резистентност и хиперинсулинемия - инсулиновата резистентност е състояние, при което инсулинът не осъществява ефектите си поради намаление на броя и чувствителността на инсулиновите рецептори в прицелните клетки. Това води до компенсаторна хиперинсулинемия /повишаване на инсулина в кръвта, поради повишената му продукция от панкреаса/. Когато клетките на панкреаса изчерпят възможностите си за синтеза на инсулин, постепенно се развива нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет. Проучванията от последните години показват, че повишеното ниво на инсулина в кръвта води до повишена продукция на мъжки полови хормони /андрогени/, повишен риск от диабет, сърдечно-съдови заболявания и някои злокачествени заболявания [2]. Хиперинсулинемията стимулира синтеза на андрогените чрез:

- директна стимулация на лутеинизиращия хормон /ЛХ/, който от своя страна стимулира андрогенната продукция от яйчниците;
- намаляване на нивото на белтъка, свързващ тестостерона. По този начин се увеличава нивото на свободния /активен/ тестостерон/;
- стимулация на активността на ензимите, участващи, както в яйчниковата, така и в надбъбречната продукция на стероидни хормони, специално на андрогени.

Съществуват сериозни данни, че при пациентки със Синдрома на поликистозните яйчници се установяват двукратно по-високи нива на серумния инсулин, при първо измерване сутрин на гладно. Не винаги обаче наличието на инсулинова означава наличие на СПКЯ, въпреки, че се смята, че ИР би могла да се разглежда, като равен маркер за Синдрома в пубертета [8].

Конкретното действие на инсулина се разглежда съвместно с това на инсулиноподобния растежен фактор – 1 (Insulin light growth factor 1) и се изразява в увеличаване на андрогенната продукция в овариалната строма. Установено е, че в условията на *in vitro* инкубиране на овариална строма от пациентки с хиперандрогенемия, инсулиноподобни растежни фактори могат да стимулират андрогенната им продукция и да регулират отговора на стромалните и тека клетки към гонадотропни стимули [4].

Посредством инхибиране на продукцията на SHBG в черния дроб инсулинът може да доведе до хиперандрогенемия. Това от своя страна води до увеличаване концентрацията на свободния тестостерон. Доказано е, че в условията на хиперинсулинемия се намалява чувствителността към инсулин и съответно глюкозната утилизация само в периферните тъкани, като мускулната, докато на ниво яйчник – инсулина действа без отслабване на ефекта[1]. Специфично за СПКЯ е че се наблюдава известна селективност на инсулиновата резистентност *in vivo*. [11]

5. Генетична теория - заболяването е свързано с генетичен дефект в X хромозомата на бащата /предава се от баща на дъщеря/. Въпреки установяването на фамиленост на заболяването, засега няма убедителни данни в подкрепа на генетичната теория. В противоречие с тази теория е фактът, че много често при дъщери на мъже с наличие на дадения генетичен дефект никога не се развива Синдрома на поликистозните яйчници. Както при други сериозни заболявания с ненапълно изяснена етиология, като захарния диабет, се предполага че наличието на определени гени може да бъде само предиспозиция за развитието на СПКЯ [11].

6. Теория на Samjuel Yen за повишеното адренархе /започването на надбъбречната стероидна секреция и отключване на пубертета/. Повишеното отделяне на мъжки полови хормони от надбъбречните жлези при адренархе, води до метаболизиране на същите до женски

полови хормони /естрогени/ в подкожната мастна тъкан. Високото ниво на естрогените води до повишаване чувствителността на хипоталамуса, в резултат на което той произвежда повече ЛХ, отколкото фоликулинстимулиращ хормон /ФСХ/. Това от своя страна води до разрастване на тека интерна на яйчниците, нарушаване на растежа и развитието на фоликулите, повишаване на продукцията на андрогени, които се метаболизират в подкожната мастна тъкан до естрогени. Така се създава и поддържа непрекъснато един порочен кръг [8].

Според някои автори поликистозата на яйчниците не е отделна нозологична единица, а е логичен завършек на всяко негативно въздействие, водещо до хронична /персистираща/ ановулация [16].

Патогенезата

Патогенезата на синдрома на поликистозните яйчници е мултифакторна. В основата и се поставя нарушения FSH-зависим фоликуларен растеж. Причината за нарушеното действие на FSH е неизвестна, но последните проучвания в тази посока показваха съществената роля на Анти-Мюлеровия хормон (AMH) в развитието на фоликуларния арест при СПКЯ [Парахулева].

Клинични прояви

Менструални разстройства. Най-честата проява на СПКЯ са разредените /олигоменорея/ до липсващи /аменорея/ менструални цикли. За олигоменорея се говори, когато са налице 8 или по-малко менструални кръвотечения за една година. В други случаи се наблюдава обратното - по-чести цикли /полименорея/ или по-силни кръвотечения по време на цикъла /менорагия/ или извън него /метрорагия/. Тежките кръвотечения говорят обикновено за други причини - миоми, полипи и други тумори на матката. Причината за менструалните нарушения е нарушената функция на яйчниците, поради което не може да се отдели яйцеклетка всеки месец. В зависимост от възрастта на болната или хормоналния статус отговорът към нарушената яйчникова функция е различен - олигоменорея, аменорея, полименорея или дисфункционални кръвотечения. При една и съща болна е възможна смяна на периоди на аменорея с периоди на мено-метрорагия [9,21].

Ановулация - при всеки цикъл се развиват фоликули в яйчниците, но те не достигат необходимия размер за настъпване на овулация и се превръщат в малки кисти. По правило жените със СПЯ имат 5 или по-малко нормални /овулаторни/ цикли за една година [10].

Когато се говори за ановулация при Синдрома на поликистозните яйчници трябва да се отбележи, че от една страна не при всички жени с това състояние липсва овулация, а от друга при тези с нередовен менструален цикъл най-често се редуват овулаторни и ановулаторни цикли. Това е най-честата причина при СПКЯ да се наблюдава намален фертилитет в сравнение със здравите жени, но рядко е налице пълен инфертилитет. Освен това е възможно при промяна на някои метаболитни фактори като затлъстяването и инсулиновата резистентност ановулаторните жени със Синдрома на поликистозните яйчници да възстановят нормалния си менструален цикъл, както и обратно [Каменов, Орбецова – СПКЯ, 2010].

Хиперандрогенизъм - повишаване на нивото на андрогените /мъжките полови хормони/ - тестостерон, андростендион, дехидроепиандростерон сулфат /ДХЕАС/. Това от своя страна може да доведе до изява на вторични мъжки белези [18].

Стерилитет - неспособност за забременяване в продължение на 6-12 месеца при редовен полов живот - средно 2 пъти седмично. При СПКЯ стерилитетът се дължи на ановулация или дизовулация /при повече от 70% от болните/. Стерилитетът най-често е клиничната изява, която кара жените със СПКЯ да потърсят медицинска помощ [7,18].

Инфертилитет - неспособност да се износи бременността до раждането на жизнеспособен плод - най-често се дължи на лутеинова /прогестеронова/ недостатъчност в първите три месеца от бременността. Множество изследвания по темата показват увеличение

на спонтанните аборти с 30-35% при бременните със СПКЯ в сравнение с контролна група здрави бременни жени [2].

Хирзутизъм - увеличаването на окосмяването на типични за мъжете места /лице, около ареолите и между гърдите, по срединната линия на корема, гърба, бедрата, пръстите/ е директно последствие от хиперандрогенемията и също една от най-честите причини пациентките да потърсят лекарска помощ. Степента на изява на окосмяването е в пряка зависимост от нивото на андрогените, наследствено обусловената чувствителност на космения фоликул към действието им, както и от расовите особености [21].

Алопеция /оплешивяване/ и дефлувиум /разреждане/ на косата. Честотата на тези клинични изяви варира между 10 и 30% при жените със Синдрома на поликистозните яйчници. Те също са следствие от високите нива на андрогенните хормони при Синдрома [9].

Акне, омазняване на кожата и себорея /т. н. пърхут/ - повишената продукция на мъжки полови хормони води до повишаване на секрецията на мастните жлези, което при наличие на бактериални или гъбични инфекции често води до акне и себорея. След стерилитета, акнето е втората по честота причина караща пациентките да търсят лекарска помощ и респективно да бъдат диагностицирани със Синдром на поликистозните яйчници [9].

Акантозис нигриканс - потъмняване и загрубяване на кожата в тилната област, под мишниците, но понякога в областта на ръцете, гърдите, между пръстите, лактите, колената. Рядко срещан, но все пак възможен клиничен симптом при СПКЯ. Не е известна причината за тези кожни промени. Може да се срещне и при други ендокринни разстройства /хипоталамичен синдром/. [16]

Яйчникова микрополикистоза - класически поликистозата се описва като "огърлица от перли" по периферията на яйчниците. Наблюдават се множество периферни кистички /т. н. "огърлица от перли"/, над 8 –10 на брой във всеки яйчник, не по-големи от 10 мм.. Не винаги яйчниците изглеждат поликистозни.

Въпреки, че този от този симптом е дадено името на Синдрома на поликистозните ролята му по отношение на поставяне на диагнозата СПКЯ в последните години все повече намалява. Днес в много от случаите при жени диагностицирани със Синдрома липсват данни за айчникови кисти, а в същото време при много жени с наличие на кисти не може да бъде поставена диагноза СПКЯ [4].

Уголемяване на яйчниците - обемът им се увеличава обикновено от 1,5 до 3 пъти, това е директно следствие от появата на множество малки кистички. Понякога обаче яйчниците могат да са с нормални размери. Също така е важно да се отбележи, че уголемените яйчници са симптом свързан с първите години на появата на Синдрома. След няколко години със СПКЯ е възможно яйчниците да имат по-малки размери. Това е следствие от преобладаване на склерозата на яйчниковата строма /голяма давност и липса на лечение/, в резултат яйчниците имат по-малки размери от нормалните [22].

Обезитет /затлъстяване/ Не при всички жени със СПКЯ има повишаване на телесното тегло, обратно възможно е поднормено тегло. Пациентките, които повишават телесното си тегло, запазват феминния си /женствен/ вид в повечето от случаите [12].

Хронична тазова болка /болка, която продължава повече от 6 мес./ - вероятно се дължи на уголемяването, напрежението на яйчниците и дразненето на болковите рецептори в обвивката им, поради отделянето на тъканни медиатори на болката. Не е задължителен симптом [14].

Инсулинова резистентност и хиперинсулинемия. Около 30 % от жените със СПКЯ имат инсулинова резистентност и хиперинсулинемия. Хиперинсулинемията е фактор, допринасящ за повишения сърдечно-съдов риск при жените със Синдрома на поликистозните яйчници. Най-лесно инсулиновата резистентност се доказва чрез определяне на съотношението кръвна захар: инсулин на гладно. Инсулиновата резистентност е и в основата на много от етиологичните теории за появата на СПКЯ [6].

Нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет тип 2. Подобно на инсулиновата резистентност и тези симптоми са често срещани при пациентките със СПКЯ.

Дислипидемия - част от болните имат повишени холестерол, триглицериди и повишен риск за развитие на атеросклероза - повишен "лош" холестерол /LDL - холестерол/ и понижен "добър" холестерол /HDL - холестерол/. Много често дислипидемията корелира с нивата на кръвната захар и инсулиновата резистентност [9].

Хипертония – рядко срещан симптом при жените със Синдрома на поликистозните яйчници. Обикновено при пациентките със СПКЯ кръвното налягане е нормално. Повишаване на кръвното налягане над 140/90 mmHg може да бъде вследствие на продължително невземане на мерки срещу високите нива на кръвната захар и дислипидемията, често съпътстващи синдрома [19].

Литература

1. Андреева С., Менструални нарушения при девойки с наднормено тегло в пубертетно-юношеска възраст. Дисертационен труд, София, 2012.
2. Каменов, З., Орбецова М., Гатева А., Синдром на поликистозните яйчници, София 2010.
3. Коларов Г., Орбецова М., Поликистозен овариален синдром, София 2004.
4. Коларов Г., Орбецова М., Практическо ръководство за диагноза и лечение на поликистозния овариален синдром, София 2005.
5. Митков М., Върху синдрома на поликистозните яйчници – клинични и хормонални характеристики и резултати от продължителна консервативна терапия., Дисертационен труд, Пловдив, 2006.
6. Петров, П., Е. Караславова, Д. Тодорова. Най-чести причини водещи до спонтанни аборти. Сестринско дело, том 40 2008.
7. Петров П., Въведение в репродуктивната медицина, Пловдив, Амарт 2010.
8. Пехливанов Б., Клинични и медико-социални аспекти на синдрома на поликистозните яйчници, Пловдив, 2006.
9. Робева Р., Някои невроендокринни аспекти на гонадните нарушения при състояния на инсулинова резистентност, Дисертационен труд, София 2008.
10. Ardaems Y et al. PCOD: contribution of vaginal endosonography and reassessment of ultrasonic diagnosis, 1991;55, 1062-1068.
11. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, Ninfa EG, Frey AZ, Gash DJ, Chow EP (June 1986). "Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells". *Cell* 45 (5): 685–98.
12. Behringer RR (1994). *5 The in Vivo Roles of Müllerian-inhibiting Substance*. "The in vivo roles of müllerian-inhibiting substance". *Curr. Top. Dev. Biol.* Current Topics in Developmental Biology 29: 171–87.
13. Hampl, R.; Šnajderová, M.; Mardešić, T. (2011). "Antimüllerian hormone (AMH) not only a marker for prediction of ovarian reserve". *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 60 (2): 217–223.
14. Imbeaud S, Faure E, Lamarre I, Mattéi MG, di Clemente N, Tizard R, Carré-Eusèbe D, Belville C, Tragethon L, Tonkin C, Nelson J, McAuliffe M, Bidart JM, Lababidi A, Josso N, Cate RL, Picard JY (December 1995). "Insensitivity to anti-müllerian hormone due to a mutation in the human anti-müllerian hormone receptor". *Nat. Genet.* 11 (4): 382–8.
15. Walter F., PhD. Boron (2003). *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach*. Elsevier/Saunders. p. 1300. ISBN 1-4160-2328-3.
16. An Introduction to Behavioral Endocrinology, Randy J Nelson, 3rd edition, Sinauer.
17. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB (2011). "A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause". In Vitzthum, Virginia J. *PLoS ONE* 6 (7): e22024. doi:10.1371/journal.pone.0022024. PMC 3137624. PMID 21789216.

18. Weenen C, Laven J, Von Bergh A, Cranfield M, Groome N, Visser J, Kramer P, Fauser B, Themmen A (2004). "Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment" (abstract). *Mol Hum Reprod* 10 (2): 77–83. doi:10.1093/molehr/gah015. PMID 14742691.
19. Broer SJ et al (2011). "Anti-müllerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women". *J Clin Endocrinol Metab* 96 (8): 2532–9. doi:10.1210/jc.2010-2776. PMID 21613357.
20. Visser J, de Jong F, Laven J, Themmen A (2006). "Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function". *Reproduction* 131 (1): 1–9. doi:10.1530/rep.1.00529. PMID 16388003.
21. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ (2013). "Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach". *Human Reproduction Update* 19 (1): 26–36. doi:10.1093/humupd/dms041. PMID 23188168. Retrieved 2013-04-23.
22. Trbovich AM, Martinelle N, O'Neill FH, Pearson EJ, Donahoe PK, Sluss PM, Teixeira J (October 2004). "Steroidogenic activities in MA-10 Leydig cells are differentially altered by cAMP and Müllerian inhibiting substance". *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 92 (3): 199–208. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.07.002. PMID 15555913.
23. Wang PY, Protheroe A, Clarkson AN, Imhoff F, Koishi K, McLennan IS (April 2009). "Müllerian inhibiting substance contributes to sex-linked biases in the brain and behavior". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (17): 7203–8. doi:10.1073/pnas.0902253106. PMC 2678437. PMID 19359476.
24. La Marca, A.; Sunkara, S. K. (2013). "Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: From theory to practice". *Human Reproduction Update* 20: 124.
25. Hampl, R.; Šnajderová, M.; Mardešić, T. (2011). "Antimüllerian hormone (AMH) not only a marker for prediction of ovarian reserve". *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 60 (2): 217–223. PMID 21114374. edit
26. Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, van Rij AM, Morgan K, McLennan IS (July 2012). "The level of serum anti-Müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 (7): 2450–5. doi:10.1210/jc.2012-1213. PMID 22508713. Retrieved 2013-04-23.
27. Cupisti S, Dittrich R, Mueller A, Strick R, Stiegler E, Binder H, Beckmann MW, Strissel P (December 2007). "Correlations between anti-müllerian hormone, inhibin B, and activin A in follicular fluid in IVF/ICSI patients for assessing the maturation and developmental potential of oocytes". *Eur. J. Med. Res.* 12 (12): 604–8.
28. Seifer DB, Maclaughlin DT (September 2007). "Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance". *Fertil. Steril.* 88 (3): 539–46. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.02.014. PMID 17559842.
29. Wallace WHB, Kelsey TW (2004). "Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography". *Human Reproduction* 19 (7): 1612–7. doi:10.1093/humrep/deh285. PMID 15205396.
30. Nelson SM, Yates RW et al. (2007). "Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy". *Human Reproduction* 22 (9): 2414–2421. doi:10.1093/humrep/dem204. PMID 17636277.