

Os efeitos do desidroepiandrosterona na resposta ovariana de más respondedoras submetidas à reprodução humana assistida

Effects of dehydroepiandrosterone on ovarian response of poor responders undergoing assisted human reproduction

Rachel Ribeiro Tavares¹
Isabel Leal Azevedo Correa²

Palavras-chave

Desidroepiandrosterona
Indução da ovulação
Fertilização in vitro

Keywords

Dehydroepiandrosterone
Ovulation induction
Fertilization in vitro

Resumo

Os androgênios, por agirem de forma positiva no desenvolvimento folicular, estão sendo atualmente utilizados na reprodução humana assistida como uma alternativa para melhorar a resposta ovariana de mulheres consideradas más respondedoras. Esta revisão sistemática avalia o efeito do desidroepiandrosterona (DHEA) na resposta à estimulação ovariana de mulheres más respondedoras submetidas às técnicas de reprodução assistida. Os artigos para este estudo foram pesquisados no PubMed e publicados entre 1999 e 2013. Vinte e sete artigos foram avaliados e 18 deles foram selecionados, incluindo estudos experimentais e observacionais. O DHEA foi associado a um maior número de folículos recrutados, de oócitos selecionados e melhor qualidade embrionária, à diminuição do risco de aneuploidias e à maior taxa de gravidez clínica e nascidos vivos. Apesar de o DHEA apresentar efeito positivo na resposta ovariana de mulheres más respondedoras, os resultados obtidos foram pouco consistentes. Mais estudos controlados e randomizados devem ser realizados antes de se implantar o DHEA de rotina no tratamento de más respondedoras submetidas à reprodução humana assistida.

Abstract

Androgens are currently being used in assisted human reproduction as an alternative to improve ovarian response of women considered poor responder by acting positively in follicular development. This systematic review evaluates the effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in response to ovarian stimulation of poor responder women undergoing assisted reproductive techniques. All articles for this study were searched in PubMed and published between 1999 and 2013. Twenty seven articles were evaluated and 18 of them were selected, including experimental and observational studies. DHEA was associated with a greater number of follicles, oocyte selected and better embryo quality, the decreased risk of aneuploidy and higher rates of clinical pregnancy and live birth. Although DHEA has positive effect on the ovarian response of poor responder women, the results were inconsistent. More randomized controlled trials should be conducted before using DHEA in routine treatment of poor responders undergoing assisted reproduction.

¹Médica do Centro de Infertilidade e Medicina Fetal do Norte Fluminense – Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil.

²Médica do Hospital dos Servidores do Estado – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Rachel Ribeiro Tavares – Rua Teófilo Guimarães, 19 – Turf Club – CEP: 28024-050 – Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil – E-mail: tavaresrachel@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Atualmente, muitos estudos sobre a má resposta ovariana na indução da ovulação têm sido realizados com o intuito de buscar alternativas para melhorar a taxa de gravidez em mulheres submetidas às técnicas de reprodução humana assistida. No entanto, a avaliação desses resultados é dificultada pela definição heterogênea do conceito de “má respondedora”¹ (B).

A incidência de má resposta ovariana, segundo Mahutte e Arici², varia de 9 a 24% e está relacionada a resultados desfavoráveis na reprodução humana, como poucos embriões formados, má qualidade embrionária, falha de implantação, baixas taxas de nascidos vivos e altas taxas de ciclos cancelados² (B).

Em um recente consenso, a *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) propôs uma padronização simples e reprodutível da definição de más respondedoras. Nesse consenso, os fatores de risco para má resposta ovariana foram representados por idade materna superior ou igual a 40 anos e por qualquer condição genética ou adquirida previamente diagnosticada que esteja associada à possível redução do número de folículos ovarianos, por exemplo, as anomalias cromossômicas, uso de quimioterápicos, tabagismo, cirurgia ovariana, infecção pélvica, presença de endometriomas ou mesmo ciclos menstruais curtos³ (A).

A ESHRE estabeleceu que um ciclo de estimulação cancelado em razão do desenvolvimento de menos de 4 oócitos em resposta a um protocolo de estimulação com no mínimo 150 UI de hormônio folículo estimulante (FSH) por dia também seria critério para definir má resposta ovariana³ (A). Ainda, qualquer teste de reserva ovariana anormal seria considerado um critério de definição, porém os de melhor sensibilidade e especificidade seriam a contagem de folículos antrais (CFA) e o hormônio antimulleriano (AMH), sendo critério positivo para má resposta ovariana a CFA ≤ 7 folículos e AMH ENTRE 0,5 E 1,1 ng/mL³. Dessa forma, para uma mulher submetida à fertilização *in vitro* (FIV) ser considerada má respondedora, ela deve apresentar no mínimo duas das três características seguintes: (1) idade materna avançada ou qualquer outro fator de risco para má resposta ovariana; (2) uma má resposta ovariana anterior; e (3) uma prova de reserva ovariana anormal. Por essa definição, um ciclo estimulado é essencial para o diagnóstico de má resposta ovariana³ (A).

Uma das propostas de tratamento utilizadas para melhorar a resposta ovariana de más respondedoras submetidas à reprodução humana assistida é a associação com androgênios. É sabido que os androgênios são essenciais para a maturação folicular e, conseqüentemente, para a fertilidade feminina, agindo de

forma sinérgica ao efeito do FSH sobre o recrutamento folicular e proliferação de células da granulosa⁴ (B), estando a sua deficiência relacionada à baixa reserva ovariana independentemente da faixa etária⁵ (B).

Os principais androgênios propostos para serem utilizados como adjuvantes na estimulação ovariana são a testosterona e a desidroepiandrosterona (DHEA), e os agentes moduladores androgênicos, letrozole e anastrozole⁶ (B). O mecanismo exato pelo qual os androgênios estimulam o crescimento folicular não está totalmente estabelecido, mas sabe-se que atuam na foliculogênese, mediante o aumento do número de receptores de FSH nas células da granulosa nos ovários⁷ (A), ao promover o crescimento de pequenos folículos antrais e impedir a atresia folicular⁸ (B).

O objetivo dessa revisão foi avaliar os efeitos do DHEA na resposta à estimulação ovariana de mulheres más respondedoras submetidas às técnicas de reprodução humana assistida e analisar se o seu uso como adjuvante melhora a resposta ovariana dessas pacientes.

Metodologia

Para este estudo, procurou-se no PubMed artigos recentes publicados entre 1999 e 2013, incluindo estudos observacionais e experimentais. Foram selecionados inicialmente 27 artigos, dos quais 18 foram utilizados para esta revisão. As palavras-chave pesquisadas foram “má resposta ovariana”, “indução da ovulação”, “desidroepiandrosterona”, “fertilização *in vitro*”.

Foram excluídos os artigos que não utilizaram o DHEA no ciclo de estimulação apesar de terem feito uso de outros tipos de androgênios. Os artigos que não apresentaram os critérios utilizados para definir má resposta ovariana e que não estabeleceram o protocolo de estimulação utilizado nem a duração e/ou dose do DHEA administrado também foram excluídos dessa revisão. Não foi feita exclusão de nenhum idioma. No caso de publicação dupla do mesmo artigo, foi selecionado o mais recente. Não houve conflito de interesse para a realização desse estudo.

Resultados

Um estudo experimental realizado em 1999 avaliou o efeito do androgênio sobre o fator de crescimento insulina-like e a expressão do gene do fator de crescimento insulina-like nos ovários de macacos Rhesus, que foram previamente estimulados com testosterona, DHEA ou placebo durante cinco dias. Houve um aumento significativo dos níveis de fator de crescimento insulina-like e da expressão dos receptores nas

células da granulosa e nas células da teca no grupo do DHEA e no grupo da testosterona⁸ (B). A mudança na expressão desses receptores foi mais evidente nos folículos menores de 2,0 mm de diâmetro do que nos folículos maiores e mais notável nas células da teca do que nas células da granulosa⁸ (B). Tanto a testosterona quanto o DHEA obtiveram resultados semelhantes no aumento da expressão dos receptores de fator de crescimento insulina-like nas células foliculares⁸ (B).

Em um estudo de coorte realizado com 190 mulheres submetidas à FIV, os resultados mostraram maior qualidade embrionária e maior taxa de gravidez no grupo que utilizou o DHEA antes do início do tratamento. Nesse estudo, 89 mulheres tinham reserva ovariana diminuída e utilizaram DHEA por 4 meses, enquanto 101 mulheres com reserva ovariana normal fizeram parte do Grupo Controle⁹ (A). Em 2007, outro estudo comparou os resultados do ciclo de FIV antes e após o uso de DHEA em 25 mulheres com baixa reserva ovariana⁹ (B). O número de ciclos cancelados, o número total de oócitos, oócitos fertilizados, de embriões normais no dia 3 e de embriões transferidos foram maiores no ciclo após o uso de DHEA¹⁰ (B).

Um estudo prospectivo randomizado, controlado, não cego, avaliou o efeito da administração do DHEA em 33 pacientes com baixa reserva ovariana que havia apresentado má resposta ovariana em um ciclo anterior de FIV¹¹ (A). Destas pacientes, 17 utilizaram 75 mg de DHEA durante 6 semanas antes de iniciar o ciclo de indução da ovulação e 16 eram do Grupo Controle. Todas foram submetidas ao protocolo longo de estimulação com acetato de triptorelina, utilizaram FSH recombinante associado ao hormônio luteinizante (LH) recombinante e fizeram o *trigger* com gonadotrofina coriônica humana (hCG) recombinante. O Grupo do DHEA não apresentou aumento significativo do nível de estradiol no dia do hCG recombinante, melhorou a qualidade embrionária durante o tratamento entre o primeiro e o segundo ciclo de estimulação e obteve taxas mais altas de nascidos vivos comparado ao Grupo Controle¹⁰ (A).

Aneuploidia embrionária foi reduzida consideravelmente em 22 mulheres com baixa reserva ovariana que foram submetidas à FIV e que fizeram uso de 25 mg de DHEA entre 4 e 12 semanas previamente ao início do ciclo de estimulação¹¹ (B). A suplementação com o DHEA mostrou aumentar a qualidade tanto do oócito quanto do embrião e houve diminuição do risco de aneuploidia, assim como diminuição da taxa de aborto¹¹. Nesse estudo, a análise da aneuploidia embrionária foi realizada por meio de *preimplantation genetic screening* (PGS), pelo método de *fluorescence in situ hybridization* (FISH), utilizando sondas para 7 determinados cromossomos (X, Y, 13, 16, 18, 21 e 22)¹¹ (B).

Uma revisão sistemática em 2011⁵ (B) reuniu todas as publicações entre 1995 e 2010 sobre a suplementação do DHEA na má resposta ovariana. Todos os artigos apresentaram associação positiva da ação do DHEA na melhora da resposta ovariana, no aumento da taxa de gestação, na diminuição do risco de aneuploidias e da taxa de aborto⁵ (B).

Uma metanálise publicada em 2011 avaliou o efeito da suplementação de androgênios ou de moduladores androgênicos na estimulação ovariana de mulheres más respondedoras submetidas à reprodução humana assistida⁷ (A). No total, foram 2.481 ciclos em mulheres más respondedoras submetidas à FIV ou à injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) em 9 estudos controlados⁷ (A). Não houve nenhuma diferença significativa no número de oócitos recrutados e na taxa de gravidez com a suplementação com androgênios ou moduladores comparados ao Grupo Controle; por outro lado, a dose total de gonadotrofina utilizada para estimulação do ciclo artificial foi menor no Grupo do DHEA⁷ (A).

Um estudo que analisou o efeito da suplementação do DHEA no ambiente folicular em 24 mulheres más respondedoras submetidas à FIV demonstrou que o número total de oócitos, oócitos fertilizados, embriões de boa qualidade, número de embriões transferidos e taxa de gestação clínica tenderam a ser maiores nas mulheres que realizaram o tratamento com o DHEA quando comparadas a mulheres do Grupo Controle¹² (A). O fluido folicular após estimulação ovariana também foi coletado, e os níveis de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e de fator indutor de hipóxia (HIF1) foram mensurados¹² (A). O nível de HIF1 no fluido folicular foi menor nas mulheres tratadas com DHEA, enquanto os níveis de VEGF não diferiram nos dois grupos¹² (A). Foi observada uma relação inversa entre o nível folicular de HIF1 e a qualidade dos oócitos, e houve um número maior de oócitos maduros nos folículos recrutados no Grupo do DHEA do que no Grupo Controle¹² (A).

Um estudo prospectivo randomizado¹³ (A) realizado em 2013 avaliou o mecanismo de ação do DHEA na foliculogênese em mulheres más respondedoras submetidas à FIV. O estudo comparou no terceiro dia da estimulação três marcadores bioquímicos (AMH, FSH e inibina B) e um marcador ultrassonográfico (CFA) de reserva ovariana antes e depois da suplementação do DHEA. O DHEA foi administrado por no mínimo três meses antes do início do ciclo de FIV¹³ (A). O DHEA foi associado a um aumento significativo no número de folículos antrais, sem grandes mudanças nos parâmetros bioquímicos basais do hormônio antimulleriano (AMH), inibina B e FSH, ao aumento dos níveis de estradiol, a maior número de folículos >15 mm,

oócitos, oócitos na meiose II e de embriões, e à maior relação número de oócito/dose total FSH¹³ (B).

Hipoandrogenismo foi associado à reserva ovariana diminuída em mulheres de todas as idades em um recente estudo de coorte realizado com 355 mulheres inférteis submetidas às técnicas de reprodução humana assistida¹³ (B). Esse estudo envolveu 3 grupos de mulheres inférteis: mulheres com falência ovariana precoce; com idade superior a 40 anos e com baixa reserva ovariana; e mulheres com menos de 38 anos com reserva ovariana normal. DHEA, DHEA-S (sulfato desidroepiandrosterona), testosterona total e testosterona livre foram dosados no sangue de todas as participantes dos 3 grupos antes de iniciar qualquer tipo de tratamento assistido¹³ (B).

DHEA-S variou pouco entre os grupos, já os níveis de testosterona total variaram de forma mais significativa, apresentando menores níveis nas mulheres mais jovens com falência ovariana precoce em comparação às mulheres com reserva ovariana normal¹⁴ (B).

A infertilidade em mulheres jovens com falência ovariana precoce foi associada à deficiência androgênica primária, com diminuição tanto dos níveis basais de DHEA-S de origem da suprarrenal quanto de DHEA, testosterona total e testosterona livre¹³ (B). A diminuição fisiológica da reserva ovariana em mulheres mais velhas (>40 anos) esteve mais associada à conversão androgênica insuficiente em razão da exaustão e incompetência das células da teca, com níveis mais baixos de DHEA, testosterona total e livre comparado aos níveis de DHEA-S¹³ (B). Nesse estudo, as mulheres com menos de 38 anos apresentaram maior qualidade embrionária, maiores taxas de gravidez e nascidos vivos com o uso do DHEA previamente ao ciclo de FIV¹³ (B). Além disso, o uso prévio do DHEA também foi associado ao aumento da resposta ovariana, do número de oócitos e da quantidade de embriões de boa qualidade¹³ (B).

Independentemente da fisiopatologia da diminuição da resposta ovariana em mulheres inférteis, o hipoandrogenismo foi associado à baixa reserva ovariana, ao menor número de oócitos recrutados e à pior qualidade dos embriões tanto em mulheres jovens com idade inferior a 38 anos quanto em mulheres com mais de 40 anos de idade¹³ (B).

Um estudo de coorte recente investigou 213 mulheres com reserva ovariana diminuída que foram separadas por idade (maior ou menor de 38 anos) e pelo genótipo/subgenótipo FMR1 ovariano, com o objetivo de analisar se a taxa de conversão androgênica após suplementação com o DHEA era diferente entre os grupos estudados e se essas diferenças estariam associadas às chances de gravidez em mulheres submetidas à FIV¹⁵. Todas as mulheres utilizaram diariamente 75 mg de DHEA por no mínimo seis semanas antes de iniciar o ciclo de FIV, e os níveis de DHEA,

DHEA-S, testosterona total e testosterona livre foram mensurados antes e após a suplementação do DHEA¹⁵. Os resultados foram comparados entre os ciclos em que houve concepção e os ciclos em que não houve¹⁵. A média de idade foi de 41,5 anos, e 22,1% dos ciclos de FIV resultaram em gestação clínica¹⁵ (B).

Nesse estudo¹⁵, os benefícios do DHEA na taxa de gravidez nas pacientes submetidas à FIV foram estatisticamente associados à eficiência da conversão do DHEA em testosterona e ao aumento dos níveis de testosterona após a suplementação do DHEA quando comparados aos níveis basais. Mulheres mais jovens apresentaram maior eficiência na conversão do DHEA a androgênios do que as mulheres mais velhas, e determinados genótipos FMR1 ovariano convertiam melhor do que outros¹⁵ (B).

Uma metanálise publicada em 2013 investigou a eficácia do DHEA utilizado como adjuvante na melhora da resposta ovariana em mulheres submetidas à FIV¹⁶. Foram avaliados aproximadamente 200 ciclos de FIV ou ICSI. O DHEA foi suplementado antes da estimulação ovariana em um grupo, enquanto nenhuma medicação foi utilizada em outro grupo, que funcionou como Controle¹⁶. O primeiro desfecho avaliado nesse estudo foi a taxa de gestação clínica e, secundariamente, o número de oócitos recrutados, a taxa de aborto e de nascidos vivos em ambos os grupos¹⁶. Não houve diferença significativa entre a taxa de gestação clínica e de aborto no grupo que utilizou o DHEA comparado ao Grupo Controle, e o número de oócitos recrutados foi menor nas mulheres do Grupo do DHEA¹⁶ (B).

Discussão

Muitas alternativas estão sendo utilizadas atualmente na tentativa de melhorar a resposta ovariana em mulheres más respondedoras submetidas às técnicas de reprodução humana assistida. Tanto os agentes moduladores quanto os adjuvantes dos androgênios, como o DHEA, estão sendo utilizados com esse objetivo e parecem ter uma importante participação na fisiologia ovariana e no crescimento folicular⁷ (A).

Os androgênios promovem o crescimento de folículos antrais e impedem a atresia folicular, tendo função importante para estabelecer a foliculogênese normal e a fertilidade¹² (B). Atuam por meio do aumento do número de receptores de FSH na superfície das células da granulosa⁷ (A), da melhora na qualidade do embrião e do oócito, do aumento da taxa de gestação em mulheres más respondedoras submetidas à fertilização *in vitro*⁵ (B) e mediante a redução do risco de aneuploidia embrionária¹¹ (A). Além disso, induzem um estado de síndrome dos ovários policísticos-like¹³ (A), aumentando o número de folículos antrais e reduzindo a apoptose folicular¹⁷ (B).

Apesar das evidências de que o DHEA melhora a resposta ovariana em más respondedoras ao aumentar o número de folículos antrais, independentemente de gonadotrofinas e exercendo efeito sinérgico ao FSH no recrutamento folicular, os estudos que avaliaram a adição do DHEA na suplementação ovariana nessas mulheres com má resposta não apresentaram até o momento resultados consistentes¹⁸ (B).

DHEA é um hormônio esteroide secretado pela glândula suprarrenal, células da teca do folículo ovariano e pelo sistema nervoso central. No folículo ovariano, DHEA é convertido em androsterona e testosterona, os quais, por meio da aromatização, são convertidos em estrona e estradiol respectivamente¹³ (A).

O mecanismo de ação do DHEA na melhora da resposta ovariana parece ser mediado pelo aumento do recrutamento de folículos ou por mudanças na qualidade dos oócitos e embriões¹³ (A). O DHEA não influencia os folículos primários e pré-antrais, que secretam AMH e inibina B, visto que não houve aumento dos níveis basais desses hormônios em estudos com mulheres más respondedoras que utilizaram o DHEA previamente ao ciclo de FIV¹³ (A). Por outro lado, parece influenciar especificamente os folículos antrais maiores, de 2 a 10 mm, que representam a coorte de folículos que escaparam da atresia em um determinado momento do ciclo¹³ (A).

Ainda, além de o DHEA estar envolvido na indução de receptores de FSH nas células da granulosa, proporciona temporariamente um ambiente folicular hiperandrogênico e aumenta os níveis de fator de crescimento insulina-like, que são fundamentais na melhora da resposta ovariana em mulheres más respondedoras¹³ (A). A ação dos androgênios sobre a resposta ovariana tende a ter maior impacto e apresentar resultados mais favoráveis em más respondedoras mais jovens, com menos de 38 anos, do que naquelas mais velhas¹⁴ (A).

Mulheres de qualquer faixa etária com reserva ovariana diminuída apresentam algum estágio de deficiência androgênica, podendo se beneficiar com a suplementação de androgênios previamente à estimulação ovariana¹⁵. A eficácia da suplementação do DHEA nessas mulheres submetidas à FIV depende tanto da idade quanto do genótipo/subgenótipo FMR1 ovariano¹⁵ (B).

O mecanismo pela qual os androgênios promovem o crescimento ovariano não está totalmente estabelecido. No entanto, estudos prévios realizados com primatas demonstraram que o tratamento com testosterona e DHEA em curto prazo estimula múltiplas fases do desenvolvimento folicular, principalmente em estágios mais precoces, sendo mais notável nas células da teca do que nas células da granulosa⁸ (B). Esse desenvolvimento precoce foi associado ao aumento da expressão de receptores de fator de

crescimento insulina-like nos folículos primordiais, sugerindo que o recrutamento folicular induzido pelos androgênios pode ser mediado de algum modo por efeitos locais de fatores de crescimento insulina-like⁸ (B).

Mesmo com evidências clínicas e laboratoriais apresentadas na maioria dos estudos recentes sobre a melhora da resposta ovariana com o uso de androgênios em más respondedoras, as metanálises relacionadas à suplementação do DHEA no tratamento de fertilização *in vitro* nessa população apresentaram heterogeneidade clínica e metodológica que dificultaram a análise e a precisão dos resultados encontrados⁷ (A). Ainda, grande parte desses estudos apresentou definições variadas para má resposta ovariana, utilizou protocolos diferentes de estimulação com diferentes doses de gonadotrofinas e de DHEA, além do tempo de duração de uso do DHEA ter variado em cada estudo analisado⁷ (A).

A maioria dos estudos envolvendo o uso do DHEA em mulheres más respondedoras é baseada em análises retrospectivas, estudos prospectivos não controlados ou relato de casos, com pequena amostra populacional e resultados contraditórios com viés de publicação¹⁸ (B), o que torna esses estudos pouco confiáveis, com grandes intervalos de confiança.

Embora os androgênios atuem de forma positiva na foliculogênese e no recrutamento folicular, seu mecanismo de ação no folículo ovariano não está totalmente estabelecido, e as evidências atuais da suplementação do DHEA em mulheres com má resposta ovariana são inconsistentes e insuficientes para o uso do DHEA de rotina em mulheres más respondedoras.

Conclusão

Apesar do conhecimento dos benefícios do androgênio e do efeito do DHEA no desenvolvimento folicular, dados na literatura que comprovem a melhora da resposta ovariana com o uso do DHEA em más respondedoras são controversos e o seu mecanismo de ação sobre a foliculogênese ainda não está totalmente esclarecido. Além disso, a metodologia heterogênea dos estudos existentes, o uso de diferentes protocolos de estimulação, a utilização de dose e duração de DHEA variáveis nos estudos analisados até o momento, bem como a amostra populacional pequena dos artigos relacionados e definições diferentes de má resposta ovariana, prejudicam a análise e a precisão dos resultados sobre o uso de DHEA em más respondedoras.

Dessa forma, mais pesquisas controladas e randomizadas devem ser realizadas antes de implantar como rotina o uso do DHEA para melhorar a resposta ovariana em mulheres más respondedoras submetidas às técnicas de reprodução humana assistida.

Leituras suplementares

1. Gianaroli L, Racowsky C, Geraedts J, Cedars M, Makrigiannakis A, Lobo R. Best practices of ASRM and ESHRE: a journey through reproductive medicine. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3365-79.
2. Mahutte NG, Arici A. Poor responders: does the protocol make a difference? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14(3):275-81.
3. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-24.
4. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2951-6.
5. Gleicher N, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:67.
6. Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MP, Bhattacharya S. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilization (IVF). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20(1):CD004379.
7. Sunkara SK, Pundir J, Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2011;22(6):545-55.
8. Vendola K, Zhou J, Wang J, Bondy CA. Androgens promote insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-I receptor gene expression in the primate ovary. *Hum Reprod.* 1999;14(9):2328-32.
9. Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod.* 2006;21(11):2845-9.
10. Barad DH, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(12):629-34.
11. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) reduces embryo aneuploidy: direct evidence from preimplantation genetic screening (PGS). *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:140.
12. Artini PG, Simi G, Ruggiero M, Pinelli S, Di Berardino OM, Papini F, et al. DHEA supplementation improves follicular microenvironment in poor responder patients. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(9):669-73.
13. Hyman JH, Margalioth EJ, Rabinowitz R, Tsafir A, Gal M, Alerhand S, et al. DHEA supplementation may improve IVF outcome in poor responders: a proposed mechanism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;168(1):49-53.
14. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, et al. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2013;28(4):1084-91.
15. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Shohat-Tal, Lazzaroni E, Lee Jo-Joon, et al. Starting and resulting testosterone levels after androgen supplementation determine at all ages in vitro fertilization (IVF) pregnancy rates in women with diminished ovarian reserve (DOR). *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(1):49-62.
16. Narkwichean A, Maalouf W, Campbell BK, Jayaprakasan K. Efficacy of dehydroepiandrosterone to improve ovarian response in women with diminished ovarian reserve: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:44.
17. Feigenberg T, Simon A, Ben-Meir A, Gielchinsky Y, Laufer N. Role of androgens in the treatment of patients with low ovarian response. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(6):888-98.
18. Yakin K, Urman B. DHEA as a miracle drug in the treatment of poor responders; hype or hope? *Hum Reprod.* 2011;26(8):1941-4.