



Calidad de la respuesta estrogénica por influencia de las hormonas tiroideas

Pedro C. Espinosa.

Tesis- Doctor en Medicina y Cirugía- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, 2019

Aprobada: 22 de Octubre de 2019

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Calidad de la respuesta estrogénica por influencia de las hormonas tiroideas por Pedro C. Espinosa se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).



Universidad
Nacional
de Córdoba



FCM
Facultad de
Ciencias Médicas



OCA
OFICINA DE
CONOCIMIENTO
ABIERTO | UNC



<http://www.biblioteca.fcm.unc.edu.ar> - rdu@fcm.unc.edu.ar

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

TRABAJO FINAL DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE

DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA

TÍTULO:

***“CALIDAD DE LA RESPUESTA ESTROGENICA POR
INFLUENCIA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS”***

SR. MÉD. PEDRO C. ESPINOSA

CÓRDOBA, 2019

Espinosa, Pedro Conrado

Calidad de la respuesta estrogénica por influencia de las hormonas tiroideas / Pedro Conrado Espinosa. - 1a ed. - Córdoba : Recfot, 2019. 105 p. ; 29 x 20 cm.

ISBN 978-987-4056-29-0

1. Ginecología. 2. Endocrinología. 3. Reproducción. I. Título.
CDD 618.1

Comisión de Seguimiento

Director de Tesis

Prof. Dr. Héctor D. Ferreyra

Comisión de Tesis

Prof. Dr. Alfredo J. Tonda

Prof. Dra. Graciela Stutz

Dedicatoria

A mis padres, que ya no están.

A mi esposa, compañera incondicional.

A mis Hijas, por su tolerancia.

A la Dra. Beatriz Fernández de Lauret.

A mis mentores:

Victoria Catarivas – Celia Katz – Tobías Goldsman –

Alberto Urrets Zavalía – Roberto Nicholson.

A mis pacientes.

Agradecimientos

El primer reconocimiento está dedicado a la escuela pública, representada por el Colegio Nacional n° 230 y Colegio "Hugo Wast" de Unquillo y a la Facultad de Ciencias Médicas de la U.N.C. donde, de la mano de grandes maestros, comencé a transitar este camino.

A mi segunda casa, la Primera Cátedra de Clínica Ginecológica donde el Prof. Dr. Tobías Goldsman supo generar un centro de estudio y capacitación impulsado por su impronta dinámica, eficiente y de excelencia, atributos que permitieron el desarrollo de destacados profesionales entre los que reconozco al Dr. Francisco Germano como un real maestro de la endocrinología ginecológica; a la Dra. Victoria Catarivas, mi maestra en innumerables aspectos; al Dr. Oscar Pucci, una gran persona siempre dispuesta al diálogo y la enseñanza, al Dr. Alfredo Tonda, con su visión humanista, y al Dr. Miguel Devallis, Dra. Emilia Matsuzaki, Dr. Alfredo Cámara, un equipo de trabajo profesional de excelencia.

A mi primer instructor en la Residencia Dr. Enrique Robles, con su visión simple y práctica pero profunda sobre la actividad médica, gran amigo a la distancia aún hoy.

A la Dra. Beatriz Fernández de Lauret con la que hemos compartido muchas horas de nuestra vida profesional y familiar.

Al CEGyR, centro pionero en Reproducción Asistida, donde el Dr. Roberto Nicholson nos ofreció su reconocida capacidad y permanente interés por la investigación en medicina reproductiva y al Dr. Claudio Chillik, un verdadero investigador, que nos dejó muy tempranamente, quien nos introdujo en el mundo de la neuroendocrinología.

Al Dr. Eduardo Cuvertino, que nos indujo a pensar en la fisiología ovárica y su problemática desde su visión ecográfica, amplia y profunda. Con él, hemos compartido intereses en la investigación clínica y su aporte desinteresado, preciso y honesto, se refleja en la calidad de la evaluación ecográfica aplicada en las pacientes estudiadas.

Al Dr. Héctor Ferreyra por su actitud objetiva, reflexiva y su estímulo a perseverar en aquellos momentos inciertos que hemos vivido hasta concretar esta investigación.

A la Comisión de Seguimiento, destacando el aporte incondicional y exhaustivo, realizado por la Prof. Dra. Graciela Stutz.

Al Sr. Alfredo Benito, por su colaboración para lograr una adecuada compaginación y presentación del material, siempre con la calidez que permitió hacer más ameno las largas horas de trabajo compartidas.

A las pacientes por acercar sus vivencias, que permitieron ampliar nuestra inquietud, intentando dilucidar sus padecimientos y angustias para lograr su ansiado embarazo.

Y por último agradecer, permanentemente a LA VIDA que nos ha tocado, llena de satisfacciones pero también de esfuerzo y sacrificio, a veces no sólo personal sino familiar.

Reglamento de Carrera de Doctorado

Artículo 28:

"LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS".

ÍNDICE

Comisión de Seguimiento	
Dedicatoria	
Agradecimientos	
Reglamento de Carrera de Doctorado	
Resumen	
Summary	
Capítulo 1: INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	16
Capítulo 2: MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
Capítulo 3: RESULTADOS.....	33
Capítulo 4: DISCUSIÓN	47
Conclusiones.....	62
Bibliografía	62

Resumen

Introducción: valores de estrógenos plasmáticos normales asociados a TSH en el límite superior y T_{4L} normal o baja, afectan los efectores estrogénicos durante la edad reproductiva femenina. Esta situación, ocasiona alteraciones metabólicas que comprometen la función ovárica, disminuyendo la capacidad ovulatoria, previa a configurar el cuadro de hipotiroidismo subclínico.

Material y Método: fueron evaluadas 813 mujeres, entre 21 y 41 años discriminadas según los valores de TSH y T_{4L}, en 3 grupos: “sin patología, G-1”; “con patología, G-2” e “indefinidas, G-3”. Las consultas, por trastornos menstruales y deseo reproductivo, resultaron relevantes en G-2 y G-3.

Las variables evaluadas fueron: IMC y estado nutricional; perfil glucídico y lipídico. La evaluación tiroidea incluyó: estudio funcional, inmunológico y morfológico. Por último, función ovárica: FSH – LH – Estradiol y Prolactina, colpocitología hormonal y ecografía ginecológica.

Resultados: la edad, procedencia, edad de menarca e inicio de relaciones sexuales, muestra paridad entre los grupos. Los resultados metabólicos, mostraron que en el “grupo G-3”, el porcentaje de pacientes con sobrepeso se encontraba en cifras intermedias entre G-1 y G-2; el nivel de triglicéridos era más elevado en G-1 pero inferior a G-2, y la insulina estaba levemente aumentada, pero dentro de valores normales. La valoración tiroidea, reveló diferencias significativas del “grupo G-3” con relación a G-1 y G-2. El perfil ovárico, reveló diferencias estadísticamente significativas para LH entre G-3 vs G-1 y G-2. El hallazgo de alteraciones ováricas ecografías mostró la presencia de ovarios micropoliquísticos con diferencias también significativas.

Conclusión: el motivo de la presente investigación, demuestra que la normalización de los valores TSH y T_{4L} restablecen el normal funcionamiento ovárico, y con él la remisión de las diversas alteraciones ginecológicas que constituyeron el motivo inicial de consulta.

Entre los cuales el número de embarazos logrados en el “grupo indefinidas, G-3” (54 embarazos, 79,4%) fue una variable representativa que permitió objetivar la confirmación de la hipótesis planteada.

Summary

Introduction: The normal plasma estrogen values associated with the upper limit of TSH and normal or low T_{4L}, act on the estrogen's effectors while female reproductive age. This situation causes metabolic alterations that compromise ovarian function, decrease ovulatory capacity, previously adjusted to the subclinical hypothyroidism.

Material and Method: 813 women were evaluated (between 21 and 41 years old), discriminated according to the values of TSH and FT4, in 3 groups: "*without pathology, G-1*"; "*with pathology, G-2*" and "*undefined, G-3*". Appointments for menstrual disorders and reproductive desire, were relevant in "G-2" and "G-3". The variables evaluated were: BMI and nutritional status; glucidic and lipid profile. The thyroid evaluation included: functional, immunological and morphological study. Finally, ovarian function: FSH - LH - Estradiol and Prolactin, hormonal colpocytology and gynecological ultrasound.

Results: age, origin, age of menarche and initiation of sexual relations, shows parity between the groups. The metabolic results showed that in the "G-3", the percentage of overweight patients was intermediate between "G-1" and "G-2"; the level of triglycerides was higher in "G-1" but lower than "G-2", and the insulin was slightly increased, but within normal values. The thyroid evaluation revealed significant differences of the "G-3" in relation to "G-1" and "G-2". The ovarian profile revealed statistically significant differences for LH between "G-3" vs. "G-1" and "G-2". The finding of ovarian alterations at ultrasounds showed the presence of micro polycystic ovaries with also significant differences.

Conclusion: this work shows that the normalization of TSH and FT4 values restore normal ovarian function, jointly with the remission of gynecological alterations that constituted the initial reason for complain. The number of pregnancies achieved in the "*indefinite group, G-3*" (54 pregnancies, 79.4%) confirms the proposed hypothesis.

Proceso creativo:

- *Preparación*
- *Incubación*
- *Iluminación*
- *Ejecución*

HENRI POINCARÉ 1854-1912.

Capítulo 1: INTRODUCCIÓN

Los nuevos y relevantes conocimientos, aplicados en clínica ginecológica, permiten reconocer que *“la respuesta estrogénica está influenciada por variaciones en los niveles de hormonas tiroideas, sin llegar a constituir un hipotiroidismo”*.

Nuestras primeras observaciones fueron realizadas en el consultorio de climaterio, donde las pacientes referían trastornos ginecológicos atribuidos al desequilibrio hormonal propio de la edad. Entre ellas, se detectaron casos con manifestaciones clínicas compatibles con hipofunción tiroidea, o bien, se trataba de hipotiroideas con terapia insuficiente (1-15).

Los mayores conocimientos sobre el funcionamiento de la tiroides y los avances en los métodos de cuantificación de los niveles hormonales, constituyen la base diagnóstica del hipotiroidismo. Un perfil bioquímico con valores elevados de tirotrófina (TSH) asociado a bajos niveles de tiroxina libre (T_{4L}), determinan su diagnóstico. No obstante, aún no existe consenso sobre los valores de referencia para TSH que encuadren sus alteraciones (12-18).

Guiados por el razonamiento clínico, se consideró la posibilidad de que este desequilibrio tuviera su origen ya durante la etapa reproductiva (1,19,20). Con el fin de corroborar esta secuencia patogénica, se inició el estudio de pacientes durante la etapa de madurez sexual, orientando la evaluación funcional e inmunológica tiroidea, en paciente con trastornos reproductivos (8,12,19,21-39).

El desarrollo de las *“primeras hormonas con efectos anticonceptivos”* y la *“Fertilización In Vitro”* (40), junto con el avance ocurrido en distintos métodos de diagnóstico, determinaron el desarrollo de subespecialidades dentro de la ginecología clásica: la *“oncología ginecológica”* y la *“endocrinología ginecológica y de la reproducción”* son algunos ejemplos (41).

Bajo esta visión y hasta la década de los ochenta, ginecólogos, endocrinólogos, y especialistas dedicados a estudiar, evaluar y tratar fallas de la reproducción, identificaban como principal mecanismo de control al *“eje hipotálamo-hipófisis-ovario”* (42,43).

Según los actuales conocimientos, la capacidad reproductiva sería el corolario de un complejo proceso iniciado en la vida intrauterina, que transcurre y madura en forma progresiva durante la infancia para expresarse, luego de completado su desarrollo durante la “etapa de madurez sexual” (44).

El proceso está bajo la influencia de numerosos factores, varios de los cuales, a su vez, dependen de los niveles circulantes de las hormonas. Dentro de su amplio espectro, existen aquellas “*determinantes*” para el desarrollo “*embriofetal*”: hormona de crecimiento, hormonas adrenales, tiroideas y sexuales. Su ausencia resulta incompatible con la vida. Todas actuarán ejerciendo efectos estimuladores o inhibidores, según convenga a las demandas del momento, en forma autócrina, intrácrina, parácrina o endócrina (1,8,10,11,45-48).

Desde hace tiempo se reconoce la interrelación entre hormonas tiroideas y estrógenos. Una profusa bibliografía hace referencia a aspectos fisiológicos y patológicos específicos, faltando aclarar los mecanismos biomoleculares involucrados (12,19,36-38,49-54). La participación de las hormonas tiroideas se incrementa en etapas de grandes cambios, como ocurre en la pubertad, embarazo y puerperio, y durante la transición climatérica (1,55).

Las alteraciones tiroideas, por motivos aún no esclarecidos, son más frecuente en mujeres con relación a los hombres, en proporción 8:1, probablemente debido a vínculos entre el medio endócrino femenino y su mayor predisposición a enfermedades autoinmunes (55-60).

La producción de hormonas tiroideas depende, en gran parte, de un adecuado aporte de yodo en la dieta (61,62).

La triyodotironina (T_3), considerada la verdadera hormona activa, es 3 a 8 veces más potente que la tiroxina (T_4), quien cumpliría la función de reservorio bioactivo (46,63,64). Ambas, se expresan a través de la presencia de receptores específicos (65-71). Intervienen prácticamente en la totalidad de las funciones orgánicas con una acción “*co-enzimática*”, regulando las actividades relacionadas con el consumo de oxígeno y el metabolismo energético. Además, están involucradas en el crecimiento, proliferación y diferenciación celular, así como en el metabolismo de proteínas, hidratos de carbono, grasas y vitaminas (45,51,72-83).

A pesar de que pueden influir en numerosas vías de señalización intracelular con efectos “*no genómicos*” (epigenéticos), mediados por receptores de membrana, sus principales acciones son “*genómicas*” y se manifiestan en la regulación de la transcripción de genes, actuando en forma directa sobre el ADN nuclear (45,47,71,84-86). Su acción está mediada por receptores nucleares que se unen con gran selectividad y especificidad, siendo éstos parte de una “*superfamilia de receptores*” junto con el de las hormonas esteroideas (47,87). La afinidad del receptor es de 10 a 20 veces superior para T₃ que para T₄ (63,88-92).

Durante las primeras semanas del desarrollo embrionario, la intensa proliferación celular es regulada por la somatotrofina, proceso que recibe la acción moduladora de otras hormonas, entre las que se destaca la participación tiroidea (46,48).

Simultáneamente, los estrógenos comienzan la “*impregnación estrogénica*” de todo el organismo a través de receptores nucleares, citoplasmáticos y de membrana, con selectividad diferenciada según los distintos tipos celulares (93-97).

Por otro lado, las hormonas tiroideas y sexuales, interactúan desde el inicio del desarrollo cerebral, desempeñando un rol fundamental que se verá reflejado a futuro, a nivel de las estructuras cerebrales (corticales y subcorticales). En relación a la endocrinología reproductiva, reconocen su intervención en un intenso y complejo proceso de proliferación, organización y diferenciación neuronal conocido como “*neuroplasticidad*”, coordinando así una integración neuroendócrina progresiva (43,64,98-113).

Durante la etapa intrauterina, la actividad hipotalámica es escasa, solamente se han podido detectar mínimas producciones acíclicas, mayoritariamente nocturnas, de la hormona liberadora de gonadotrofinas (Gn-RH). En la zona del núcleo supraquiasmático, comienza a diferenciarse un grupo de células, cuya función es la de armonizar las respuestas endógenas a las exigencias del medio ambiente (114-118).

Las hormonas tiroideas también desempeñan un importante rol dentro de este sistema que controla y regula las modificaciones necesarias para producir una “*respuesta adaptativa*” a los permanentes cambios circadianos exógenos (119-132). El hipotalámico cumple funciones de co-mediador entre el

efecto que ejerce el medio ambiente, relacionando los ritmos anuales y los denominados “*fotoperíodos*” con el ciclo circadiano neuroendócrino (29,104,114, 122,132-140).

Para comprender el tipo de “*respuesta adaptativa*” que el organismo debe generar, es necesario reconocer e incorporar aspectos vinculados a la influencia que ejercen áreas cerebrales, corticales y límbicas, involucrando a la “*psique*” como un componente esencial e interrelacionado, más abarcativo, configurando un sistema de control “cortico-límbico-hipotálamo-hipófiso-ovárico” (29,43,100,141-149).

Con respecto a las gónadas y desde el punto de vista reproductivo, conviene destacar que, entre la sexta y séptima semana, éstas pasan de un estado de indiferenciación a constituir los ovarios, iniciando así la progresiva síntesis de estrógenos (150-161). Los avances en los procedimientos bioquímicos, permiten identificar la existencia de un pool de estrógenos, conformado por tres compuestos: Estrona (E₁), 17 *Beta*-estradiol (E₂) y Estriol (E₃), cada uno con un grado dispar de influencia en las progresivas funciones clínico-evolutivas atribuidas a los ovarios (96,162):

- *Trófica*: expresada a través de su acción metabólica, anabólica.
- *Somática*: desarrollo y maduración de los caracteres sexuales.
- *Reproductiva*: reflejada en la calidad ovocitaria.

Las dos primeras funciones, promueven una acción metabólica sistémica a través de estrógenos generados no sólo por los ovarios sino también en estructuras extra-ováricas, mientras que la tercera función, está vinculada prioritariamente a los niveles del 17 *Beta*-estradiol, siendo su principal fuente generadora la masa folicular ovárica semimadurante. Por otro lado, las funciones ováricas están bajo la influencia de numerosos mediadores químicos, inhibidores o facilitadores, entre los cuales las referencias bibliográficas vinculan a las hormonas tiroideas a través de receptores intraováricos e intrafoliculares (8,19,32,39,66,93,150,163-165).

Desde el nacimiento, se suceden cambios graduales destinados a adecuar la integración neuroendócrina, que culminarán en la pubertad. El medio ambiente participa a través de la alimentación, la actividad física y la alternancia

día/noche, generando mensajes que, captados por los órganos de los sentidos, impactan en la eminencia media (98,128,166-168).

Una particular mención merece el aporte del epitelio retinal, responsable de transformar los estímulos lumínicos en mediadores químicos, con influencias decisivas en la regulación gonadotrófica, a través de efectos regulados por la glándula pineal e involucrados en los procesos de fotosíntesis (169).

Esta glándula, a través de la melatonina, desempeña funciones cronobiológicas, inmunomoduladoras, antioxidantes, citoprotectoras y metabólicas, participando además como reguladora de la capacidad reproductiva. Durante las etapas de vigilia propicia un estado catabólico que muta a anabólico durante los períodos de sueño. (117,118,121,124,126,127,130, 170-174).

La “*cronobiología*” tiene un lugar preeminente sobre la ciclicidad ovárica y su rol en la reproducción. El “*Ambioma*” incorpora el reconocimiento de los efectos del medio ambiente en la respuesta humana y sus consecuencias epigenéticas, ocasionando cambios en la función de los genes, sin implicar alteraciones de la secuencia del ADN (175-182).

Las respuestas adaptativas, entre el organismo y el medio, generan cambios en los que las integraciones de los niveles funcionales justifican la concepción del sistema “*psico-neuro-inmuno-endocrinológico*” (PNIE) (183). A través de éste, hormonas, neuropéptidos, sustancias inmunocompetentes y transmisores neuroquímicos, interactúan entre sí y generan respuestas biológicas, tanto a estímulos externos como internos. Entre las hormonas, la acción de la TSH a nivel central, juego un rol cada vez más reconocido.

La resultante se concreta en una efectiva detección, un seguro control y una eficaz respuesta a las permanentes situaciones cambiantes que, al ser desactivadas, evitan el riesgo de eventos “*deteriorantes*” sobre la calidad vital. El desarrollo de actividades hasta altas horas de la noche ocasiona un aumento en el riesgo de enfermedades metabólicas, por desincronización permanente en el ciclo circadiano de distintos neurotransmisores y hormonas, por ejemplo.

El tipo de respuesta, fue descrita originalmente por Salomón (184) y luego Ader y Cohen (185), describieron el vínculo entre: emociones, inmunidad y enfermedad, logrando demostrar el condicionamiento de la respuesta inmune

en esta interacción, siendo los anticuerpos antiperoxidasa (ATPO) de los más sensibles y frecuentes (29,55,142,148,185-191).

El estilo de vida actual obliga a la mujer a desempeñar numerosos roles, a veces simultáneos, frente a los cuales debe responder manteniendo un cierto equilibrio adaptativo, necesario para lograr un buen estado de salud (167,189,193-195). En ocasiones, las "*demandas*" pueden ser asumidas como "situaciones amenazantes", y la respuesta individual no alcanza para restablecer un nuevo estado de bienestar (188).

Dichas "*situaciones*" fueron y son motivo de numerosas investigaciones, a partir de las llevadas a cabo por Seyle quién describió el "*síndrome general de adaptación*" (195), mediante el cual el organismo procura movilizar los recursos necesarios para enfrentar al factor interpretado como "*amenaza*" y resolverlo, o en caso de mantenerse, por persistencia o intensidad, desencadenará estados patológicos (178,179,196,197).

El autor, postula que cualquier situación, interna o externa, puede ser interpretada a título individual, como una "*amenaza*". Si la misma, no se resuelve instantáneamente, será receptada en áreas del hipotálamo, desencadenará un primer tipo de reacción, a través del sistema simpaticoadrenal y puede ocasionar elevación de los niveles de TSH, como parte del "mecanismo" de alarma (191,199). Por esta vía, se liberan catecolaminas que actúan sobre el organismo y lo "*preparan para dar una respuesta*", acorde al grado de percepción que ha generado (199). En forma conjunta, se activa el sistema neuroendócrino liberando distintas hormonas (167,189). Esta "*situación*" se denomina "*estrés agudo*", normal o etapa 1, pero progresivamente puede superar el nivel de respuesta, identificando así a las etapas 2 y 3 como anormales, denominadas "*fases de distrés*" (195).

El estrés acompaña al ser humano desde la vida intrauterina, y de acuerdo a como procesa sus vivencias podrán quedar registros que, en otros momentos de la vida, se expresarán en forma favorable o como cofactores desencadenantes de algún trastorno psico-orgánico (29,182,189,195-203). A título de ejemplo, el abuso infantil, puede dejar traumas que afectarán la ciclicidad menstrual, el deseo sexual y hasta la capacidad procreativa, manifestándose, a veces, con cuadros de amenorrea. En estas situaciones, es

frecuente hallar alteraciones tiroideas, a veces autoinmunes, asociadas a TSH elevada, sin que aún exista una explicación comprobable (167,204).

Luego del nacimiento, los aspectos vinculados al desarrollo de la niña transcurren en forma prioritaria bajo el efecto de la hormona somatotrofina. A partir del 2° año de vida y hasta el inicio de la pubertad, se produce en promedio, un incremento de talla de 5 a 6 cm. por año, en forma similar para ambos sexos (127,205).

Durante la segunda infancia, los rasgos particulares de género se expresarán con variaciones diferenciales de talla y peso, marcando y favoreciendo el desarrollo puberal (206,207). En esta etapa, el cerebro femenino percibe diversas señales reguladoras provenientes de distintas fuentes (201,202).

El control de la masa grasa, el balance energético, la ingesta de alimentos y la reproducción, resultan la expresión del desarrollo de mecanismos integrados a nivel del sistema nervioso central, con la consecuente modulación de señales neuronales y endócrinas, entre las que se destaca la acción de las hormonas tiroideas a nivel central y sistémico (131,208-212).

Desde el punto de vista clínico, los cambios que ocurren en el tejido adiposo pueden quedar expresados por su relocalización, situación considerada como una señal temprana de actividad endócrina, más significativa que el hallazgo de fluctuaciones en los valores circulantes de estrógenos (213-218). La distribución regional de los adipocitos son la expresión del “*dimorfismo sexual*”, a través de una “*disminución del índice cintura/cadera*” mediado por las hormonas sexuales y tiroideas, en interacción con sustancias generadas por el tejido adiposo (127,131,208-212,218,219).

Otra referencia es aportada desde la clínica pediátrica cuando, a través del seguimiento periódico de los cambios que ocurre en los percentiles de talla y peso, comienzan a modificarse sus valores según el sexo (207,220).

El tejido adiposo recibe la consideración de “*órgano endócrino*” de alta complejidad, responsable de integrar lo periférico con lo central (212). Posee la capacidad de generar alrededor de 200 principios activos, con calidad de precursores hormonales, así como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I), citoquinas e interleuquinas, entre otros (127,131,208-212,219,221-223).

Una de las primeras hormonas aisladas y, en consecuencia, una de las más estudiadas es la leptina. Desempeña importantes actividades vinculadas al desarrollo humano, ya que regula la homeostasis energética actuando a nivel del hipotálamo, su órgano diana (224-232). Bajo determinadas circunstancias, las células de numerosos órganos se pueden transformar en fuentes transitorias de leptina (233), como ocurre a nivel de: placenta (234), mucosa gástrica (235), riñón (236), músculo esquelético (237), hipotálamo e hipófisis (238), endometrio (239), testículo (240) y ovario (241). En la glándula mamaria, se puede sintetizar localmente y pasar desde el torrente sanguíneo a la leche materna. Su producción placentaria, impacta en ambos miembros de esta unidad biológica: en el feto, actuaría favoreciendo su crecimiento; en la madre, propicia el almacenamiento de tejido graso corporal, como reservorio energético, durante el embarazo, parto y lactancia (231,242).

Al ser un importante modulador del sistema inmune, favorece repuestas reactivas, mediadas por la producción y liberación de factores proinflamatorios (224,243-245). Atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa a nivel de la corteza cerebral, el sistema límbico, el tronco encefálico e hipotálamo, ejerciendo efectos regulatorios. Desde la pubertad, cumple funciones neuroendócrinas, facilitando la síntesis hipofisaria de gonadotrofinas. Esta actividad, necesita previamente una estructura hipotalámica completamente madura, propiciada por la acción de las hormonas sexuales y tiroideas (159,246,247).

Otra hormona es la grelina, péptido reconocido por su acción opuesta a la leptina, interactúa a nivel del hipotálamo medio basal, inhibiendo el Gn-RH. Su secreción está regulada por el estado nutricional (248-252).

El control de la ingesta reconoce un efecto regulatorio central por parte de neuropéptidos, estimulantes o inhibitorios, liberados por los núcleos hipotalámicos (159,250). Todo incremento reconocido del tejido adiposo, conlleva un cambio de los niveles séricos de hormona de crecimiento, leptina y TSH, influyendo y modulando el arranque puberal, al mantener o incrementar los pulsos del Gn-RH (159,253,254).

Se reconoce la existencia de otras señales periféricas vinculadas con el tejido adiposo, evidenciado por elevación en los niveles de insulina, IGF-I y hormona tiroidea, coincidentes con el aumento de peso (7,121,128,251,256-260).

Otra hormona con amplia acción sistémica es la insulina. Su principal función reproductiva, es el vínculo que establece entre las hormonas ováricas y el metabolismo hidrocarbonado (260). Según Sliwowska y col., las primeras descripciones experimentales realizadas por Harlant, demostraron que existe un aumento de gonadotrofinas en roedores tratados con insulina, la cual desencadenaría, “*un incremento en la secreción de hormona luteinizante (LH)*” y su acción persistente frenaría al ovario, luteinizándolo e impidiendo la formación de nuevos folículos, ocasionando un estado de anestro y esterilidad permanente. Desde el punto de vista endócrino-metabólico, estimula la producción ovárica de andrógenos (159,260-272).

El proceso puberal ocurre bajo la influencia de los factores enunciados precedentemente, junto a otros de origen genético, étnico, metabólicos, medioambientales, hormonales, cognitivos y socioculturales. En conjunto, se inducen la producción hormonal “*cortico-límbico-hipotálamo-hipófisis-adrenal*”, conocida como “*adrenarca*” y “*cortico-límbico-hipotálamo-hipófisis-ovárica*” o “*gonadarca*”. Clínicamente, su actividad se verá expresada en la secuencia: “*pubarca*”, “*telarca*” y “*menarca*”, determinantes para un adecuado desarrollo y resultado final (201,273-276).

Los cambios metabólicos se inician por activación adrenal propiciando la producción de mineralocorticoides, glucocorticoides y hormonas sexuales (277-280). Los mineralocorticoides y los glucocorticoides son responsables de iniciar el desarrollo prepuberal, determinando modificaciones en el fenotipo: aparición y distribución del vello sexual o “*pubarca*” por un lado, y por otro, una relocalización del tejido adiposo, especialmente en la zona fémoro-glútea y desencadenando los cambios clínicos en la mama denominados “*telarca*” (281).

En forma coincidente, se inicia el proceso de activación ovárica, influida por factores genómicos y no genómicos, así como mecanismos inhibitorios y estimulantes dependiendo de los niveles plasmáticos de 17 *Beta*-estradiol.

Estos estrógenos, genera innumerables funciones sistémicas, siendo las células más sensibles a su acción la célula epitelial mamaria y la célula endometrial, quienes comienzan un proceso proliferativo que desarrolla, por un lado, el componente glandular mamario completando la “*telarca*”, y por otro, proliferando el endometrio y generando la aparición del primer sangrado menstrual o “*menarca*”. En la actualidad se puede apreciar que la menarca

ocurre a edades más tempranas debido a variados factores (Ambioma), entre los cuales se destacan los cambios en la conducta alimentaria, las horas de sueño y la actividad física (43,161,201,213,217,266,282-287).

Para que se desencadene la menarca se ha podido establecer, por estudios densitométricos, que el componente adiposo adecuado debe representar alrededor del 17% del total de la masa corporal. Esta etapa, constituye un importante período para el desarrollo de obesidad y puede incrementar la posibilidad de presentarse en edad adulta hasta en un 80% (225,254,287-294).

En forma coincidente y para que el desarrollo sea adecuado, el tejido adiposo demanda una “*hiperfunción tiroidea puberal*”, clínicamente implicada en variaciones de la talla y el peso (34,172,295-301).

A nivel ovárico, la masa folicular semimadurante incrementa su producción de andrógenos, que por acción de las “*aromasas*” propicia su conversión a estrógenos (302,303). El logro de niveles adecuados de 17 *Beta*-estradiol es partícipe necesario para la activación del sistema cortico-límbico-hipotálamo-hipófisis-gonadal (43,209).

En conclusión, el aumento del tejido adiposo junto a la elevación sérica de la somatotrofina, TSH y leptina, precede o coincide con la activación de los pulsos del Gn-Rh en el arranque puberal que, en definitiva, representa la maduración del eje reproductivo (43,66,140,145,250,290,292,304,305).

El incremento gradual de los niveles esteroideos activa la participación del sistema nervioso central, expresado a través de la maduración de los centros del área anterior del hipotálamo, sensibles al 17 *Beta*-estradiol (246). La paulatina producción y descarga del Gn-RH, con fluctuaciones de amplitud e intensidad variable, nocturnas y diurnas, le otorga la capacidad ovulatoria al actuar sobre la hipófisis, ocasionando la liberación cíclica de las gonadotrofinas, inicialmente de FSH y luego de LH (43,145,210,304-308).

Esta última, al tener una liberación más lenta y paulatina, completa su participación coincidiendo con la culminación del desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios (93,95).

La activación de procesos de retroalimentación, “*negativo*” o “*positivo*” según corresponda, es otra característica propia de la etapa puberal, que determina la instalación de la regularidad menstrual, marcando el inicio de la

etapa de madurez sexual, suponiendo con cierto grado de certeza, que ha adquirido la capacidad de procrear. Esta situación involucra eventos endócrinos, inmunológicos y neuro-psicológicos de manera integrada, bajo regulación controlada por centros localizados en los circuitos cortico-límbico e hipotálamo-hipofisario, adecuadamente desarrollados (4,93,140,190,191,208,249,307).

Durante la etapa de madurez sexual, la liberación pulsátil de gonadotrofinas hipofisarias confiere a los ovarios sus dos principales funciones (249,309): por un lado, endócrina, donde gran parte de los andrógenos ováricos se transformarán en 17 *Beta*-estradiol y éstos, junto a la acción de la FSH, prepararán en forma adecuada el pico de LH, responsable de otorgar al ovario su segunda función exocrina, la ovulación (43,167,308-311).

La afinidad estructural que existe entre ambas gonadotrofinas y TSH se debe también, en parte, a que comparten una cadena "*alfa*" común, mientras que su cadena "*beta*" es la encargada de otorgar la especificidad propia a cada una (59,68,119,312-317).

La función endócrina del ovario tiene como objetivo asegurar una adecuada producción de esteroides, biológicamente activos, para asegurar la foliculogénesis. La corteza suprarrenal y el metabolismo periférico colaboran e interactúan en la síntesis de estrógenos (163). La capacidad biosintética estrogénica del tejido adiposo es destacable, no obstante, su sistema enzimático mayoritariamente está en condiciones de aportar "*estróna*", siendo muy limitada la síntesis de 17 *Beta*-estradiol (290,291).

A nivel ovárico y para interpretar la biosíntesis de los estrógenos foliculares, se postula la hipótesis o "*teoría de las dos células y las dos gonadotrofinas*" (318). Ambas gonadotrofinas desempeñan papeles diferentes, pero igualmente importantes en el desarrollo folicular (299, 307). La FSH, tempranamente influye en la maduración de las células de la granulosa, incluso en el desarrollo de receptores para la LH que, por su parte actúa inicialmente sobre las células de la teca, promoviendo la transformación de andrógenos a estrógenos, siendo importante el rol facilitador de las hormonas tiroideas en esta conversión (302,319,320).

La foliculogénesis temprana requiere de la FSH, pero la esteroidogénesis ovárica completa necesita de la presencia inicial de mínimas concentraciones de LH, tal como lo postularan Fritz y Speroff (318). Por el

contrario, la presencia de niveles elevados de TSH inhibe parcialmente a la LH, ocasionando que el desarrollo folicular normal se interrumpa y vayan a la atresia cuando falta su participación, según lo postulado por Chappel y Howles y mencionados por Fritz y Speroff (208,307,318,320,321).

La actividad ovárica transcurre en tres fases sucesivas: fase folicular, ovulación y fase lútea. Durante la primera, un conjunto de folículos, diferenciados de la “*masa folicular semimadurante*”, inician una compleja sucesión de modificaciones que condicionan su desarrollo y maduración, denominada “*foliculogénesis*”, proceso que transcurre por las etapas de reclutamiento, selección y dominancia, responsable de la óptima calidad ovulatoria y la formación de un cuerpo lúteo adecuado (111,160,165,208,281,322-334). El número de folículos, así como cuáles serían “*reclutados*” en cada ciclo es incierto (326). Aparentemente, este proceso estaría condicionado, por la reserva de folículos primordiales inactivos y progresivamente su reducción, actuaría como la principal causa responsable de su disponibilidad a futuro (111,335).

Comienza cuando son “*reclutados*” de 10 a 20 folículos semimaduros de la cohorte folicular, durante la transición lúteo-folicular precedente. Necesita la combinación de factores autocrinos-parácrinos desarrollados en su microambiente, y del efecto de una adecuada estimulación, por parte del entorno hormonal general, siendo fundamental la FSH (165,336,337).

Entre los numerosos factores que pueden afectar el proceso, se destaca la “*edad*” como una de las principales. Los años de vida se correlacionan inversamente con el número de ovocitos, la tasa de embarazo disminuye, la implantación merma y se incrementa la tasa de abortos. En la misma secuencia, los protocolos de estimulación de la ovulación muestran un mayor número de casos con respuesta disminuida o ausente, siendo mayor el número de aneuploidías, situación que promueve la ovodonación (1,177,320,338-347).

El nivel de las hormonas tiroideas sería otro factor a considerar, existiendo indicios experimentales que postulan una merma en la masa folicular semimadurante frente a estados de hipofunción tiroidea prolongada (30,34,36, 37,66,150,319,338,348).

El folículo antral activado continua su maduración, transformando sus células granulosas de escamosas a cúbicas y aumentando las vinculaciones entre ellas y el ovocito. A través de canales intracelulares, se favorece el

intercambio de nutrientes y de iones, ocasionando un incremento completo de su tamaño. Como contraprestación, el ovocito envía hacia las células granulosas, sustancias reguladoras del proceso, denominadas factores de crecimiento o *TGF-beta* (37,335,349-354).

Los estrógenos, influyen positivamente sobre la acción del folículo en vías de maduración, pero a la vez, tienen un efecto de retroalimentación negativa sobre hipófisis, específicamente ocasionando una caída de los niveles de FSH, responsable de provocar una disminución de la actividad de las aromatasas. Este proceso, limitante de la producción de estrógenos en los folículos menos maduros, genera un microambiente androgénico que induce la involución y atresia en los inadecuados (94).

Durante la “*dominancia*”, los niveles plasmáticos de estrógenos comienzan a declinar y simultáneamente se elevan los de progesterona, en principio por la acción pseudoluteínica de la LH, aguardando que el cuerpo amarillo logre su maduración y comience su propia producción, en cifras que mantengan la funcionalidad, a la espera de una posible gestación. Por otra parte, propicia la maduración del tejido endometrial y coloca el resto del organismo en un estado “*pseudogestacional*”. Si no ocurre el embarazo, comienza su involución y se desencadena la menstruación (113,166,355-357).

La progesterona ejerce efectos centrales, límbicos e hipotalámicos, expresados por variaciones de la temperatura corporal, humor, conducta, apetito y libido (166). En forma complementaria, se reconoce una óptima respuesta del sistema inmune, que en la esfera ginecológica influye específicamente sobre el endometrio, ya sea induciendo una adecuada desidualización en caso de gestación o generando cambios cíclicos en los períodos no fértiles (55,290,358-360).

En la interpretación del proceso ovulatorio se da por supuesto la participación de factores extra-ginecológicos. En ese sentido, el reconocimiento de la influencia tiroidea, como un claro efector, define situaciones clínicas que superan la exclusividad de lo ginecológico (34,36,150,319,361). Los niveles de las hormonas tiroideas participan regulando las fracciones libres o activas de los esteroides y actúan sobre las globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) para reiniciar la foliculogénesis (361). La T_3 , modula la acción de ambas gonadotrofinas sobre la masa folicular semimadurante preovulatoria, y la T_4 ,

potencia el efecto de la FSH sobre el crecimiento de folículos preantrales, proceso aún sólo demostrado en forma experimental (60,92).

La adaptación o armonización de los ritmos biológicos femeninos, a las exigencias externas e internas, requiere de organizaciones neuronales específicas. En la biología de la mujer, un ejemplo paradigmático, es el núcleo supraquiasmático que se destaca por sus aferencias, provenientes de las redes nerviosas autónomas y del sistema endócrino, proceso condicionado por la pulsatilidad cíclica del Gn-Rh (43,145,304).

A partir de la pubertad, las diversas y simultáneas funciones que debe desempeñar el ovario se ven condicionadas por los niveles circulantes de: leptina, melatonina, insulina, tejido adiposo y glándula suprarrenal, y de manera preponderante las hormonas tiroideas que, con su hiperfunción asociada, modulan las influencias e interactúan recíprocamente. En relación con la fertilidad, se expresa por la integridad anatómico-funcional del aparato genital y mamario con el ovocito, la célula endometrial y la célula epitelial mamaria secretante (34,166,290,362).

El ovocito posee la mitad de la carga genética del nuevo ser, siendo además, responsable de la transferencia del “cromosoma X” del genoma mitocondrial materno, encargado de la fosforilación oxidativa y de regular la “muerte celular programada o apoptosis”, mecanismo implicado en innumerables procesos vinculados con el sistema inmunitario, desempeñando un rol relevante en cuadros inflamatorios, autoinmunitarios y neoplásicos (182,363).

La célula epitelial mamaria y la clorofila sostienen el desarrollo y la procreación de los mamíferos. Este continuo biológico se perpetúa a través de la descendencia, sostenido por una infraestructura molecular de genes, proteínas epigenéticas, factores parácrinos, sustancias inmunocompetentes, moléculas de regulación, neurotransmisores, hormonas, y procesos de biosíntesis lipídicos, proteicos y glucídicos, integrados a través de la PNIE desarrollada desde la vida intrauterina (142,167,189).

Las alteraciones tiroideas, entre todos los condicionamientos moleculares imprescindibles, ocupan un lugar destacado en la endocrinología ginecológica y de la reproducción (55,84,119). Su participación coincide con etapas de grandes cambios hormonales (86,88). Estos pueden expresarse bajo la forma de: pubertad precoz o tardía, retardo en la maduración femenina,

alteraciones menstruales en menos, síndrome premenstrual, hiperprolactinemia, hirsutismo, alteraciones reproductivas, aborto, complicaciones obstétricas durante el embarazo o el parto (1,28,31,34,54,55,150,176,364).

La propuesta, se fundamenta en observaciones clínicas realizadas durante la consulta ginecológica en pacientes que concurrían por diversos motivos, observándose frecuentemente variaciones en los niveles de TSH y T_{4L}, sin llegar a valores que configuraran el cuadro de hipofunción tiroidea.

Considerando las variaciones fisiológicas propias de ambas hormonas y las fluctuaciones hormonales de la función ovárica, el primer inconveniente a resolver fue como determinar la etapa de madurez sexual femenina. La literatura consultada define que: *“cuando sus ciclos menstruales son regulares y la capacidad reproductiva está en su mayor plenitud, la mujer ha alcanzado su madurez sexual”* (318).

En un intento para definir cronológicamente la misma, se tuvo en cuenta la descripción realizada por Cistodemo (365), astrólogo griego que vivió alrededor del año 200 a.C., quien postuló que la mujer estaría en la etapa de “climaterio” (del griego: *“climater: descenso en escalones”*), a partir de los 49 años ya que, según su observación, la mujer tendría períodos particulares o críticos en la vida cada “7 años”, según lo menciona Forleo y col. (365).

Adoptando este concepto, surge la siguiente consideración para diferenciar períodos coincidentes con importantes cambios fisiológicos. Así, entre el nacimiento y los 6 años, transcurren los cambios propios de la “**niñez**”; a partir de los 7 y hasta los 13 años, ocurre el proceso de la “**pubertad**”; entre los 14 y los 20 años, se completa la maduración PNIE durante la etapa conocida con “**adolescencia**”; desde los 21 a los 41 años transcurre la etapa de “**madurez sexual**”; y a partir de los 42 y hasta los 48 años, ocurren los cambios característicos del “**preclimaterio**” y entre los 49 y los 55 años, transcurre el “**climaterio**”. A partir de los 56 y hasta los 62, años ocurren una serie de cambios, denominado “**postclimaterio**” y a partir de los 63 años, comienza a transcurrir la “**senectud**”.

Bajo este planteo, la edad de “**madurez sexual óptima**” estaría comprendida entre los 21 y los 41 años. Si a dicho período se aplicara una distribución de probabilidades de variable continua (“distribución de Gauss”), se puede inferir que el período de mayor estabilidad hormonal coincide con la “**etapa**

de mayor capacidad reproductiva”, la cual transcurriría entre los 21 y los 35 años, tomando los 28 años la media; es decir, una desviación estándar ± 7 años; si se utilizaran “dos desvíos estándares”, el lapso se ampliaría desde los 14 a los 41 años. Biológicamente, entre estas dos edades ocurre el 95% de las gestaciones y el 5% restante, dividido en dos fracciones de 2,5% cada una, distribuidas antes de los 14 años, y después de los 41 años, completando la totalidad de la capacidad reproductiva femenina.

Se decidió excluir el período de 14 a 21 años, por lo intrincado del proceso de desarrollo adolescente, pese a poseer capacidad reproductiva.

Por lo tanto, la presente investigación incluye pacientes entre 21 y 41 años porque *prima facie*, correspondería al grupo con mayor estabilidad estrogénica, aunque es reconocido y aceptado que a partir de los 35 años, podría comenzar una disminución progresiva de la fertilidad.

HIPÓTESIS

Valores normales de estrógenos asociados a TSH en su límite superior normal y T_{4L} normal o baja, afectan los efectores estrogénicos más sensibles durante la edad reproductiva femenina, ocasionando alteraciones metabólicas sistémicas, que a su vez comprometen la capacidad ovulatoria, disminuyendo la tasa natural de embarazo, sin configurar el cuadro de hipotiroidismo.

OBJETIVO GENERAL:

El motivo de la presente investigación es demostrar que, la normalización de los valores plasmáticos de TSH, inicialmente en el límite superior considerado como normal y T_{4L} normal o baja, restablecen el normal funcionamiento ovárico y con él, la remisión de las alteraciones metabólicas y ginecológicas que constituyen los motivos de consulta inicial.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. El Síndrome de Ovarios Poliquístico-símil (SOP-s) es la expresión de una alteración en la cantidad y efectividad de los estrógenos, por influencia de niveles de TSH en el límite superior normal con T_{4L} normal o baja, que actúa a nivel ovárico o a través de efectores metabólicos.
2. Evaluar la detección de signos de hipoestrogenismo que corresponde a una alteración entre la esteroidogénesis ovárica y niveles de TSH en su límite superior normal con T_{4L} normal o baja.
3. Reconocer si la capacidad ovulatoria se correlaciona con niveles de TSH en su límite superior normal y bajos niveles de T_{4L}.
4. Evaluar si niveles elevados de LH se correlacionan, en forma directa con niveles de TSH en el límite superior normal, y en forma inversa con T_{4L}.
5. Evaluar la presencia de edema ovárico, como sustrato fisiopatogénico, en la alteración de la esteroidogénesis ovárica.

Capítulo 2: MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

A partir del reconocimiento de la clásica relación entre función tiroidea y función reproductiva y teniendo en cuenta que la mayor frecuencia de enfermedad tiroidea se da en el sexo femenino, reforzado a su vez por los datos estadísticos que refieren incremento de la patología tiroidea en mujeres con el paso del tiempo, y su agravamiento con el tratamiento hormonal de reemplazo en menopáusicas, se orientó la tarea de recolección de datos clínicos en la consulta ginecológica cotidiana.

El conjunto de mujeres registradas se seleccionó a partir de un total mayor, proveniente de las consultantes que concurrieron espontáneamente a los consultorios externos de Clínica Ginecológica de la Primera Cátedra de Clínica Ginecológica ubicado en el Hospital Nacional de Clínicas, dependiente de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, en un período comprendido entre marzo de 2010 y diciembre de 2014.

MATERIAL

Se atendieron 6350 pacientes, de las cuales 110 fueron excluidas por tener datos clínicos y de filiación inconsistentes. A partir de las 6240 pacientes remanentes, 813 son las que conformaron el presente estudio (figura 1).

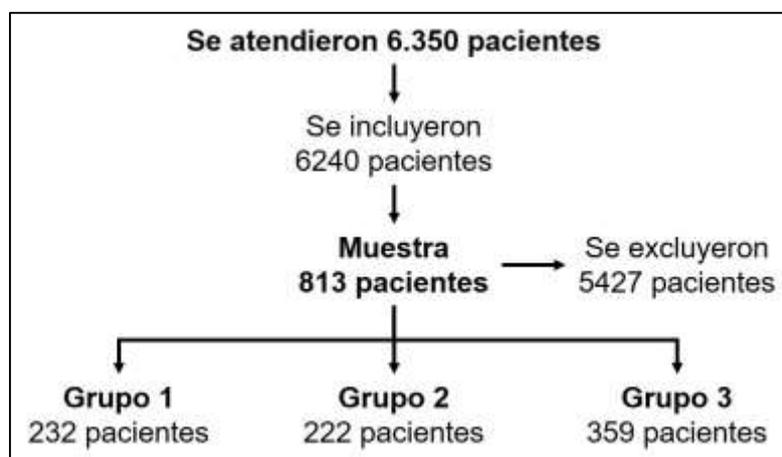


Figura 1. El algoritmo muestra cómo fueron incorporados los pacientes al estudio y cómo se conformaron los 3 grupo de estudio.

En todas las pacientes, se evaluaron datos: clínicos, imagenológicos y de laboratorio, destinados a la presente investigación. Estos elementos fueron consignados selectivamente en un instrumento diseñado a los fines del estudio, denominado “*Ficha Clínica*”, que fue el resultado de pruebas previas destinadas a lograr su máximo aprovechamiento. Las características: descriptiva, comparativa, transversal y prospectiva, con las que quedó configurada la ficha clínica exigió, no obstante, el agregado de un *ad-endum* opcional, destinado al registro de datos complementarios a obtener de la historia clínica del Servicio, según las necesidades del proceso de investigación. Luego de evaluados los registros de la ficha clínica, se consideraron los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de inclusión

- ✓ Mujeres entre 21 y 41 años.
- ✓ Trastornos reproductivos.
- ✓ Antecedentes familiares de trastornos tiroideos.
- ✓ Sobrepeso.
- ✓ Irregularidades menstruales.
- ✓ Pacientes con antecedentes de embarazos previo sin complicaciones.
- ✓ Hipotiroideas bajo tratamiento con deseo reproductivo o alteraciones ginecológicas.
- ✓ Esterilidad de causa masculina.
- ✓ Ficha clínica completa.

Criterios de exclusión

- ✓ Pacientes con diagnóstico de trastornos en la conducta alimentaria: Anorexia o Bulimia actuales o previos.
- ✓ Pacientes embarazadas.
- ✓ Pacientes con cuadros oncológicos ginecológicos o extra-ginecológicos - Colagenopatías - Hiperprolactinemia tumoral - Patología psiquiátrica – V.I.H.
- ✓ Nódulo tiroideo >10 mm.
- ✓ Usuaris de drogas de abuso, inmunosupresores, corticoides, psicofármacos - Anticonceptivos hormonales.
- ✓ Hipertiroidismo y cáncer de tiroides.

Ficha clínica**1. IDENTIFICACIÓN DE LA PACIENTE**

Edad:	Teléfono:
APELLIDO:	Nombres:
Fecha:	Nº H. Cl.:
D.N.I.:	Fecha nacimiento:
Nació en:	
Padre:	Madre:
Aa. P.:	Aa M:
Ao. P:	Ao. M:

2. MOTIVO DE CONSULTA

Acné (Cara y Espalda)	Alopecia	Amenorrea primaria	
Amenorrea secundaria	Anemia crónica	Artralgias	
Astenia	Bradycardia	Bradilalia	
Bradipsiquia	Cefalea difusa	Cefalea frontal	
Cefalea occipital	Cefalea temporal	Cefalea vascular	
Constipación	Control ginecológico	Depresión	
Edema difuso	Dificultad pérdida de peso	Dismenorrea	
Edema MMII	Edema periorbitario	Endometriosis	
Esterilidad primaria	Esterilidad secundaria	Infertilidad	
Fatiga	Galactorrea	Hipermenorrea	
Hipertensión arterial	Hirsutismo	Hipomenorrea	
Hiporreflexia	Insomnio	Intolerancia al frío	
Mareos	Menopausia precoz	Menopausia quirúrgica	
Mialgias	Nerviosismo	Oligomenorrea	
Palpitaciones	Pérdida de memoria	Polimenorrea	
Retardo psicomotor	Seborrea	S.P.M.	
Sofocos	Somnolencia	Sudoración nocturna	

3. ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS

Edad de menarca:	Esponánea:	Inducida:
Edad ginecológica:	F.U.M.:	Ciclos previos:
I.R.S.:	Embarazos: 0:	1: 2: 3: +3:
Partos:	Cesáreas:	Abortos: Espontáneo: Provocado:
Edad menopausia:	Esponánea:	Inducida:

4. ANTECEDENTES PERSONALES

Hipotiroidismo		Hipertiroidismo		Diabetes	
Esterilidad Primaria		Esterilidad Secundaria		Infertilidad	
Obesidad infantil		Obesidad adolescente		Obesidad adulta	
Hepatitis		Colecistectomía		Endometriosis	
Histerectomía		Anexohisterectomía		Miomectomía	
Anexectomía unilateral		Quistectomía unilateral		SOP	
Anexectomía bilateral		Quistectomía bilateral		Ligadura tubaria	
Cáncer de mama		Mastectomía		Displasia mamaria	
Tabaco		Fármacos			
Peso al nacer		Peso menarca		Peso casamiento	
Peso con embarazo (1°)		Peso con embarazo (2°)		Peso con embarazo (3°)	

5. ANTECEDENTES FAMILIARES

	Madre	Padre	Hna.	Hno.	Aa. M	Aa. P	Ao. M	Ao. P
Hipotiroidismo								
Hipertiroidismo								
Bocio								
Tiroiditis								
Diabetes								
Hipertensión arterial								
Obesidad								
F.U.M.								

6. EXAMEN FÍSICO

Peso:	Talla:	I.M.C.:
Cintura:	Cadera:	Índice de Quetelet:
Obesidad andrógina:	Obesidad ginecoide:	Obesidad mixta:
Tensión arterial:		
Tiroides normal:	Bocio difuso:	Bocio nodular:

7. COLPOCITOLOGÍA HORMONAL Y COLPOSCOPIA

FECHA	DIA DEL CICLO	TROFISMO	COLPOSCOPIA

8. ECOGRAFÍA ENDOMETRIAL

FECHA	ESPEJOR	TIPO DE ENDOMETRIO	HALLAZGOS

9. ECOGRAFÍA OVÁRICA

FECHA	OVARIO DERECHO	HALLAZGOS	OVARIO IZQUIERDO
		VOLUMEN: L x AP x T:	
		DOPPLER	
		EDEMA ESTROMAL	
		RECL. FOL. MÚLTIPLE	
		PATRON DE PCO	
		MICROQUISTE	

FECHA		VOLUMEN: L x AP x T:	
		DOPPLER	
		EDEMA ESTROMAL	
		RECL. FOL. MÚLTIPLE	
		PATRON DE PCO	
		MICROQUISTE	
FECHA		VOLUMEN: L x AP x T:	
		DOPPLER	
		EDEMA ESTROMAL	
		RECL. FOL. MÚLTIPLE	
		PATRON DE PCO	
		MICROQUISTE	

10. ECOGRAFÍA TIROIDEA

FECHA	LOB. DERECHO	HALLAZGOS	LOB. IZQUIERDO
		VOLUMEN: L x AP x T:	
		BOCIO DIFUSO	
		BOCIO NODULAR	
		DOPPLER	
FECHA		VOLUMEN: L x AP x T:	
		BOCIO DIFUSO	
		BOCIO NODULAR	
		DOPPLER	
FECHA		VOLUMEN: L x AP x T:	
		BOCIO DIFUSO	
		BOCIO NODULAR	
		DOPPLER	

11. LABORATORIO

FECHA									
FSH									
LH									
Estrógenos									
Prolactina									
TSH basal									
T _{4L}									
TSH / TRH									
ATPO / ATG									
Glucemia									
Insulinemia									
Colesterol total									
HDL-Colesterol									
LDL-Colesterol									
Triglicéridos									

Inicialmente, se recogieron los datos de filiación y luego se procedió a receptar el dato prioritario motivo de la consulta. A continuación, se evaluaron los antecedentes según el esquema clásico vigente en la historia clínica del Servicio de Ginecología.

Los motivos de consulta referidos con mayor asiduidad incluyeron: MC. 1: control ginecológico; MC. 2: sintomatología ginecológica inespecífica; MC. 3: alteraciones menstruales en menos; MC. 4: deseo reproductivo. En su evaluación se recogieron otros datos complementarios que incluyeron: acné, amenorrea, anorgasmia, cistitis, colpitis, dismenorrea, dispareunia, disuria, galactorrea, hipertrichosis, hirsutismo, mastalgia bilateral, prurito vulvar, síndrome premenstrual y tufaradas menopaúsicas.

Los antecedentes gineco-obstétricos fueron consignados con especial atención, determinando las características de la ciclicidad menstrual y su relación con las etapas de la vida femenina. Complementariamente, se agregó la edad de la menarca, el ritmo menstrual inicial y el actual, los antecedentes sexuales

en el tiempo, destacando la edad referida del inicio de relaciones sexuales (I.R.S.). En relación a la historia obstétrica, se registró el número de embarazos logrados y su posterior evolución, que incluyó abortos y partos, en sus diferentes modalidades.

Los antecedentes patológicos personales y heredofamiliares relevantes, en cuanto a su relación con endocrinopatías, fueron minuciosamente investigados y se incorporaron a la ficha clínica.

La realización del examen físico se inició con el registro de peso y talla para luego determinar el I.M.C. y, en definitiva, el estado nutricional. En pasos sucesivos se efectuó el examen físico general, abarcando la evaluación de la región anterolateral del cuello, complementando el examen con la inspección y palpación de ambas mamas, hueco supraclavicular y regiones axilares. El examen ginecológico se realizó como paso final.

Con los datos recogidos se convino el perfil evaluatorio de los métodos complementarios a solicitar. Un lugar destacado, entre estas decisiones, fue ocupado específicamente por los exámenes y métodos tendientes a reconocer la morfología y funcionalidad de la glándula tiroidea, así como la capacidad ovulatoria de la glándula ovárica.

El protocolo de estudio incluyó la toma de una muestra cérvicovaginal para estudio colpocitológico y la realización de una ecografía ginecológica exhaustiva, para evaluar principalmente las características morfológicas de los ovarios, del útero y el espesor endometrial.

En los casos en que la paciente refirió antecedentes de patología tiroidea con tratamiento hormonal, se solicitaron estudios para establecer los niveles actuales de TSH y T_{4L}. Simultáneamente, se evaluó el estado inmunológico tiroideo con la determinación de los ATPO. La ecografía con Doppler, permitió complementar el estudio morfológico de la glándula, evaluado inicialmente a través de su palpación.

El estudio tiroideo incluyó a las pacientes que consultaron por esterilidad o infertilidad, y con mayor razón si esta situación se asociaba a un I.M.C. dentro de los parámetros considerados como sobrepeso u obesidad.

Como continuación del protocolo, en posteriores consultas y de acuerdo a los resultados obtenidos, se solicitó la toma de una muestra de sangre, entre los días 3° a 5° del ciclo femenino, para evaluar las hormonas vinculadas con la

función ovárica en las pacientes con ciclos regulares, luego de 45 días en los casos con oligomenorrea y después de 90 días, cuando consultaban por amenorrea secundaria. El mismo consistió específicamente en la determinación plasmática basal de FSH, LH, Prolactina y Estrógenos. Simultáneamente, en aquellos casos con sobrepeso y obesidad, así como en pacientes con patología tiroidea previa, se agregó la determinación de los niveles sanguíneos de colesterol, colesterol de alta densidad (HDL-Col), colesterol de baja densidad (LDL-Col), triglicéridos, glucosa e insulina. Para estos estudios, las pacientes recibieron indicación de un ayuno no menor de 12 horas previas a la extracción.

En las pacientes con cifras basales de tirotrófina por encima de 2,5 $\mu\text{UI/mL}$, se solicitó la realización de una prueba de sobrecarga para TSH utilizando TRH, también denominada "*Prueba de estímulo o sobrecarga con TRH para TSH*". Se justificó reforzadamente su realización ante la presencia de ATPO positivos.

Una vez obtenidos los resultados de todos los procedimientos y establecido el diagnóstico, se procedió a seleccionar las pacientes destinadas a integrar el grupo de pertenencia para la investigación.

La primera selección se concretó separando las que consultaron entre 21 y 41 años. De esta manera se discriminaron 813 pacientes teniendo en cuenta los guarismos plasmáticos basales de TSH y de T_{4L} .

A analizar los extremos de variabilidad, quedaron configurados inicialmente dos grupos: Un primer grupo, denominado "*grupo sin patología, G-1*", correspondiente a las mujeres supuestamente sanas, definidas porque sus valores de laboratorio estaban dentro de los parámetros considerados normales, y un segundo grupo, "*grupo con patología, G-2*", conformado por las que refirieron, en la anamnesis inicial, antecedentes de hipotiroidismo sintomático, clínicamente demostrado, confirmado por valores alterados del laboratorio y bajo tratamiento con levotiroxina sódica, en dosis variable.

Todas ellas consultaron por cuadros ginecológicos diversos o por control ginecológico. El resto de las pacientes generó un tercer grupo, "*grupo indefinidas, G-3*", que presentó valores variables de TSH y T_{4L} que orientaban a una hipofunción tiroidea, sin llegar a constituir la.

Esta diferencia en tres grupos favorece el siguiente planteo: ¿entre estas pacientes que consultan por trastornos reproductivos, sería factible afirmar que

algunas sin tener un hipotiroidismo claramente definido, pudieran presentar modificaciones variables de la anatomía y función tiroidea? y en consecuencia, al ser tratadas, eventualmente con alguna dosis de opoterapia, ¿culminarían con el logro de un embarazo a término?: “**grupo indefinida, G-3**”, (figura 2).

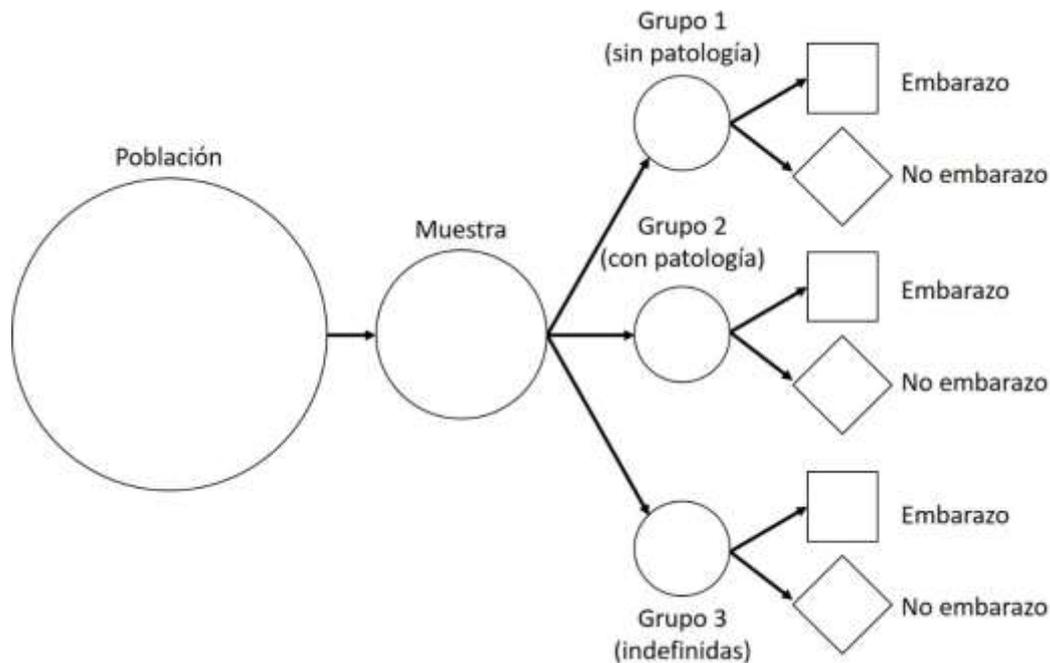


Figura 2: diseño del estudio de investigación que se realizó. Este fue un estudio Clínico Prospectivo, Experimental Controlado.

Previamente, se informó a todas las participantes sobre los objetivos y alcances de la investigación y, luego de obtener su aceptación verbal y por escrito (Consentimiento informado, presentado y autorizado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas), se procedió a registrar las variables en una Ficha Clínica desarrollada para tal fin. La misma, fue el resultado de pruebas previas destinadas a lograr su máximo aprovechamiento a los fines del estudio.

MODALIDAD OPERATIVA

HISTORIA CLÍNICA: ficha clínica.

EXAMEN FÍSICO: medidas antropométricas: peso y talla, I.M.C., Estado nutricional.

COLPOCITOLOGÍA FUNCIONAL: Toma de material: 5° al 11° día del ciclo, para valorar la actividad estrogénica.

ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA: Realizada entre los días 3° y 7° del ciclo. Hallazgos: “*sin alteraciones*” – “*con alteraciones*”:

SIN ALTERACIONES: el útero debe tener características anatómicas normales, en cuanto a forma y estructura. El endometrio, debe presentar un espesor que se correlaciona con el día del ciclo en que se encuentra la paciente (entre 5 y 10 mm). Ambos ovarios deben tener un volumen individual que variará entre los 5 y los 10 cc. En su interior, se podrá detectar la presencia de imágenes foliculares no mayores a 10 mm.

CON ALTERACIONES: el útero, presenta alteraciones en su forma y estructura. El endometrio, presenta un espesor menor a 5 mm o mayor de 10 mm. Se puede detectar la presencia, en uno o ambos ovarios, de variaciones volumétricas igual o mayor a 10 cc, destacando la presencia en la corteza ovárica de múltiples imágenes foliculares microquísticas.

La población en la que se reconoció variaciones en los cuatro parámetros anteriores fue separada y destinada a evaluaciones complementarias. En todas, se procedió a la determinación de valores hormonales en ayunas relacionados con el perfil endócrino ginecológico. Merece destacar que entre las pacientes del grupo 2, se consideró prioritario la ponderación de los niveles hormonales tiroideos, con anterioridad a esta determinación. En forma complementaria, los casos con I.M.C. incrementado se agregó un perfil glucídico y lipídico para su ponderación más precisa:

PERFIL HORMONAL GINECOLÓGICO: su objetivo fundamental fue evaluar la reserva ovárica. Valores de referencia:

FSH: Fase Folicular: 2,8 a 11,3 $\mu\text{UI/mL}$ (Quimioluminiscencia)

LH: Fase Folicular: 1,1 a 11,6 $\mu\text{UI/mL}$ (EIA - Inmunoenzimático)

Estrógenos: Fase Folicular: 20 a 160 pg/mL (CMIA - ensayo quimioluminiscente de micropartículas)

Prolactina: 1 a 20 ng/mL (CMIA)

PERFIL TIROIDEO: hormonal, inmunológico y morfológico. Valores de referencia:

Tirotrófina basal: 0,40 a 4,50 μ UI/mL (CMIA)

Tiroxina libre: 1,10 a 1,95 ng/dL (CMIA)

Anticuerpos antiperoxidasa (ATPO): negativos o positivos. (CMIA)

ECOGRAFÍA TIROIDEA: realizada en casos con alteraciones del perfil hormonal o inmunológico y en forma complementaria a la palpación. El informe puede registrar: glándula normal o alterada, por la presencia de: Bocio: simple o difuso - Bocio Nodular, o de imágenes pseudonodulares o nodulares múltiples, en uno o los dos lóbulos, de características benignas. En caso de realizar ecografía con Doppler vascular, el hallazgo "compatible con enfermedad autoinmune" no es motivo de exclusión; por el contrario, la presencia de un nódulo de más de 10 mm o aspecto compatible con sospecha de neoplasia, sí determinó la exclusión.

En las pacientes que presentaron un valor de TSH basal por encima de 2,50 μ UI/mL. se realizó: "*Prueba de sobrecarga con TRH para TSH*".

PERFIL METABÓLICO: (glucídico y lipídico). Valores de referencia:

Glucemia 80-110 mg/dL (enzimático)

Insulinemia 5 a 20 μ U/mL (CMIA)

Colesterol total <200 mg/dL (enzimático)

Colesterol-HDL >40 mg/dL (enzimático directo)

Colesterol-LDL <130 mg/dL (enzimático directo)

Triglicéridos <110 mg/dL (enzimático)

VARIABLES

Edad: conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de atención. **Operacional:** la edad se obtuvo de la historia clínica y se consigna en años. **Escala:** cuantitativa continua. **Conjunto de valores:** entre los 21 y 41 años cumplidos.

Peso: conceptual: la medida de peso corporal se expresa en kilogramos con una precisión de 0,1 kg. **Operacional:** la paciente es pesada en una báscula de plataforma, con los brazos colgando a ambos lados del cuerpo sin tomar contacto con ningún objeto. La medida se realiza con ropa ligera y sin zapatos. **Escala:** cualitativa continua. **Conjunto de valores:** entre 45 y 140 Kg.

Talla: conceptual: se define como la distancia que existe entre el vértex craneal y el plano de sustentación (planta de ambos pies). **Operacional:** la paciente se coloca de pie, sin calzado, con los talones juntos y apoyados en el tope posterior, de forma que el borde interno de los pies forme un ángulo de 60 grados. Los glúteos y la parte alta de la espalda contactan con la tabla vertical del tallímetro. Se indica que realice una inspiración profunda sin levantar la planta de los pies y manteniendo la posición de la cabeza. Se desciende la plataforma horizontal del tallímetro hasta contactar con la cabeza, ejerciendo una suave presión para minimizar el efecto del cabello. **Escala:** cualitativa continua. **Conjunto de valores:** entre 1,50 mts a 1,90 mts.

Índice de Masa Corporal (I.M.C.): conceptual: el I.M.C. es la relación entre el peso y la talla. **Operacional:** se calcula con los valores iniciales obtenidos, dividiendo el peso (kg) por la talla al cuadrado (mts). Se considera: “*bajo peso*”: cuando el IMC es de 19,9 Kg/m²; “*normo peso*”: entre 20 y 24,9 Kg/m²; “*sobrepeso*”: entre 25 y 29,9 Kg/m² y “*obesidad*”: 30 Kg/m² o más. **Escala:** cualitativa continua. **Conjunto de valores:** entre 18 y 46 Kg/m².

PRUEBA DE ESTIMULO CON TRH: La prueba consiste, en realizar una primera extracción de sangre en ayunas, para determinar el valor basal de TSH; a continuación, se inyectan 200 µg de TRH sintético, en bolo por vía endovenosa, se esperan 25 minutos y se extrae una nueva muestra, en la cual se reitera la determinación de TSH. Se interpreta como curva: “*llana*”: <3 µUI/mL; “*subnormal*”: entre 3 y 4,7 µUI/mL; “*normal*”: de 4,7 a 25 µUI/mL; “*hiperrespuesta*”: >25 µUI/mL.

El advenimiento de técnicas ultrasensibles para dosar TSH determina una cierta dificultad para establecer un valor de corte, entre respuesta normal y

alterada. Según los datos de la bibliografía, algunos autores consideran que el valor debe ser 15 ± 9 en la determinación a los 25 minutos. En casos de “hipotiroidismo” se observará una respuesta exacerbada al TRH, por encima de 25.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron almacenados en una hoja de Excel®, los cuales fueron encriptados para evitar violaciones involuntarias y con el objetivo de preservar la confidencialidad de las pacientes. Luego éstos fueron llevados a un programa estadístico para su análisis (InfoStat®).

Se fijó un error tipo uno de 0,05 y un error tipo dos de 0,80 (*power*) con el objetivo de obtener un tamaño muestral. El delta fue obtenido de trabajos previos, lo que arrojó un tamaño muestral por grupo de 150 pacientes.

Los datos categóricos fueron presentados con números, frecuencias y porcentajes, los datos numéricos con medias \pm desvíos estándares y error estándar. También se obtuvo la mediana.

Los datos categóricos fueron analizados con el test de Chi-cuadrado y si correspondía con el test exacto de Fisher. Las variables numéricas fueron analizadas con el test de Student y si las variables no tenían una curva de normalidad, se utilizó el test de Wilcoxon. Cuando se analizaron más de 2 variables se utilizó el test de Análisis de las variancias (ANOVA) y se realizaron regresiones logísticas, regresiones lineales y regresiones múltiples. En todos los casos se estableció un nivel de significación ($p < 0,05$).

Ética

El plan de trabajo estará guiado por las normas de buenas prácticas clínicas, según lo establecido en la Declaración de Helsinki; contando con el consentimiento informado de las participantes al momento de iniciar el procedimiento.

En relación a los aspectos vinculados con la Confidencialidad, el registro de participantes fue archivado por el investigador y sólo pudo acceder al mismo el personal involucrado en el estudio.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Nacional de Clínicas, Ciudad de Córdoba.

Capítulo 3: RESULTADOS

Las 813 pacientes que incluye este estudio, concurren en forma espontánea a los Consultorios Externos de la Primera Cátedra de Clínica Ginecológica del Hospital Nacional de Clínicas, Santa Rosa 1564 de la ciudad de Córdoba. Considerando los valores basales de TSH y T_{4L} y, luego de la lectura de los fundamentos de la investigación, se conformaron tres grupos, según se detalla en la tabla 1.

Tabla 1: distribución de casos por grupo

GRUPO	n	%
G-1	232	28,5
G-2	222	27,3
G-3	359	44,2

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n=: número de casos; %: porcentaje. (n=813)

La *procedencia* fue constada en la totalidad de los casos. De ellas, 689 (82,8%) eran originarias de la ciudad y provincia de Córdoba, según se detalla en la tabla 2.

Tabla 2: procedencia según grupo

GRUPO	1: n (%)	2: n (%)	3: n (%)	4: n (%)
G-1 (n=232)	169 (72,8)	35 (15,1)	25 (10,8)	3 (1,3)
G-2 (n=222)	156 (70,3)	32 (14,3)	31 (14,0)	3 (1,4)
G-3 (n=359)	239 (66,6)	58 (16,2)	50 (13,9)	12 (3,3)

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n=: número de casos; 1: Córdoba, Capital, 2: Córdoba, provincia, 3: otras provincias, 4: otro país; %: porcentaje. (n=813)

La variable *edad* fue registrada en las 813 pacientes y la evaluación estadística determinó diferencias estadísticas significativas cuando se compararon el grupo “*con patología, G-2*” versus los grupos “*sin patología, G-1*” y el grupo “*indefinidas, G-3*” ($p < 0,001$). (Tabla 3)

Tabla 3: distribución de casos según edad

GRUPO	\bar{X}	DE
G-1 (n=232)	30,60	± 6,70
G-2 (n=222)	32,20*	± 6,31
G-3 (n=359)	30,28	± 6,48

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n=: número de casos; X: media; DE: desvío estándar. (*): $p < 0,0001$ entre G-2 vs G-1 vs G-3 (n=813)

El *motivo de consulta* fue discriminado a partir de las 813 fichas clínicas incluidas en el estudio. Se reconoció un amplio abanico de síntomas y signos vinculados a situaciones ginecológicas concretas. Por la frecuencia, se destacaron 4 motivos de consulta (MC.) asociados. La preeminencia de aquellos resultó para establecer una caracterización explícita quedando los síntomas complementarios consignados como subsidiarios:

- MC. 1: control ginecológico.
- MC. 2: síntomas ginecológicos inespecíficos.
- MC. 3: alteraciones menstruales en menos.
- MC. 4: deseos reproductivos.

De la evaluación, se comprobó que entre las pacientes del grupo “*sin patología, G-1*”, los principales motivos permitieron inferir el predominio de situaciones variadas y mayoritariamente tendientes a la prevención ginecológica, expresadas bajo la consulta por “*control ginecológico*” o por “*síntomas ginecológicos inespecíficos*”.

En el grupo “*con patología, G-2*”, las consultas resultaron orientadas con el fin de resolver situaciones vinculadas con su enfermedad de base, el hipotiroidismo, ya que es ampliamente reconocida la influencia de la hipofunción glandular con aparición de “*alteraciones menstruales en menos*” y el “*deseo reproductivo*”.

Entre las pacientes del grupo “*indefinidas, G-3*”, fue significativo el número de casos que consultaron por situaciones habitualmente vinculadas a

una eventual hipofunción tiroidea: “alteraciones menstruales en menos” seguida por “síntomas ginecológicos inespecíficos” y el “deseos reproductivos” (tabla 4).

Tabla 4: Distribución de los motivos de consulta según grupo

MC.		MC. 1 (n)	MC. 2 (n)	MC. 3 (n)	MC. 4 (n)	Otros (n)
G-1	Único	29	40	17	32	6
	Asociado	21	57	15	13	2
	Total	50	97	32	45	8
G-2	Único	20	20	32	23	17
	Asociado	16	15	56	21	2
	Total	36	35	88	44	19
G-3	Único	27	42	51	45	7
	Asociado	21	35	102	23	6
	Total	48	77	153	68	13
TOTALES n (%)		134 (16,5)	209 (28,5)	273 (31,8)	157 (18,5)	40 (4,7)

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas
MC.: motivos de consulta; MC. 1: control ginecológico; MC. 2: síntomas ginecológicos inespecíficos; MC. 3: alteraciones menstruales en menos; MC. 4: deseos reproductivos; n=: número de casos; %: porcentaje. (n=813)

Con relación a los *antecedentes ginecológicos y obstétricos*, se evaluaron aspectos vinculados con: *edad de la menarca*; *edad de inicio de las relaciones sexuales*; *embarazos y aborto espontáneo previos*.

La edad de la *menarca*, no presentó diferencias estadísticas significativas al igual que la edad de *inicio de las relaciones sexuales*.

El antecedente de *embarazo* previo, al evaluar el número de pacientes que lograron gestación, frente a las que no presentaron antecedentes de embarazo, no registró diferencia estadística significativa entre los diferentes grupos.

Las gestaciones que culminaron en *aborto espontáneo* no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 5).

Tabla 5: embarazos y abortos según grupo

Antecedentes obstétricos		G-1 (n=232) n (%)	G-2 (n=222) n (%)	G-3 (n=359) n (%)
Embarazo	NO	136 (58,62)	120 (54,05)	215 (59,89)
	SI	96 (41,38)	102 (45,95)	144 (40,11)
Aborto	NO	185 (79,74)	165 (74,32)	297 (82,73)
	SI	47 (20,26)	57 (25,68)	62 (17,27)

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n: número de casos; %: porcentaje. (n=813)

En relación con los *antecedentes heredofamiliares de enfermedad tiroidea*, en primer o segundo grado de parentesco, las pacientes fueron discriminaron en dos grupos: “*negativo*”, cuando el mismo se desconocía o no había; y en “*positivo*”, cuando existían datos concretos en parientes con primer o segundo grado de vínculo (tabla 6).

Tabla 6: Antecedentes hereditarios de enfermedad tiroidea según grupo

GRUPO	Sin antecedentes n(%)	Con antecedentes n(%)
G-1 (n= 232)	178 (76,7)	54 (23,3)*
G-2 (n=222)	152 (68,5)	70 (31,5)
G-3 (n=359)	239 (66,6)	120 (33,4)
Total (n=813)	569 (70)	244 (30)

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n=: número de casos; %: porcentaje. * $p=0,02$ entre G-1 vs G-2 vs G-3. (n=813)

La evaluación estadística de los antecedentes, con resultados “*positivos*”, reveló diferencias significativas al valorar la cantidad de casos entre el grupo “*sin patología, G-1*” en comparación con los grupos “*indefinidas, G-3*” y “*con patología, G-2*” ($p=0,02$).

Durante el examen físico se registró el *peso* y la *talla*, variables a considerar para establecer el *IMC* y así poder determinar el *estado nutricional*.

El peso corporal determinó diferencias estadísticas significativas entre el grupo “con patología, G-2” versus los grupos “sin patología, G-1” e “indefinidas, G-3” ($p < 0,001$). (Tabla 7).

Tabla 7: peso según grupo

GRUPO	PESO (Kg)	
	\bar{X}	DE
G-1 (n=232)	62,71	± 11,36
G-2 (n=222)	67,46*	± 11,43
G-3 (n=359)	63,31	± 10,58

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n=: número de casos; Kg: kilogramos; X: media; DE: desvío estándar. * $p=0,0001$ entre G-2 vs G-1 / G-3. (n=813)

El registro de la *talla* reveló diferencias altamente significativas al realizar la comparación entre los tres grupos ($p=0,0001$). (Tabla 8)

Tabla 8: talla según grupo

GRUPO	TALLA (mts)	
	\bar{X}	DE
G-1 (n=232)	1,63	± 0,049
G-2 (n=222)	1,62*	± 0,044
G-3 (n=359)	1,63	± 0,049

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n=: número de casos; mts: metros; X: media; DE: desvío estándar; * $p=0,0001$ entre G-2 vs G-1 / G-3. (n=813)

Con ambas variables (talla/peso), se calculó el *IMC* de las pacientes. La evaluación estadística reveló diferencias altamente significativas ($p=0,0001$) entre los grupos “con patología, G-2” versus “sin patología, G-1” y el de “indefinidas, G-3”, como se puede apreciar en la Tabla 9.

Tabla 9: IMC según grupo

GRUPO	\bar{X}	DE
G-1 (n=232)	23,54	± 4,50
G-2 (n=222)	25,79*	± 4,64
G-3 (n=359)	23,89	± 4,00

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n=: número de casos; X: media; DE: desvío estándar. (* $p=0,0001$) entre G-2 vs G-1 vs G-3. (n=813)

El IMC permitió evaluar el *estado nutricional* de las 813 pacientes. Según las cifras obtenidas, se las categorizó como: bajo peso; normopeso; sobrepeso y obesidad.

Los resultados obtenidos mostraron diferencias altamente significativas entre los tres grupos. El sobrepeso y obesidad, se presentó con mayor incidencia en el grupo “*con patología, G-2*” respecto a las pacientes del grupo “*indefinidas, G-3*” y del grupo “*sin patología, G-1*”. ($p<0,0001$) (Tabla 10).

Tabla 10: estado nutricional y grado de obesidad según grupo

E. NUTRICIONAL	G-1 n (%)	G-2 n (%)	G-3 n (%)
0: n=6	2 (0,9)	0	4 (1,1)
1: n=558	180 (77,3)	115 (52,0)	263 (73,3)
2: n=178	36 (15,5)	79 (35,7)*	63 (17,5)
3: n=71	15 (6,4)	27 (12,2)*	29 (8,1)
Discriminación en grados de obesidad del E. Nutricional 3 (n=71)			
G ^o I: n=44	10 (4,3)	14 (6,3)	20 (5,6)
G ^o II: n=17	1 (0,4)	8 (3,6)	8 (2,2)
G ^o III: n=10	4 (1,7)	5 (2,3)	1 (0,3)

Referencia: E.: estado; 0: bajo peso; 1: normopeso; 2: sobrepeso; 3: obesidad; G^o I: obesidad grado I; G^o II: obesidad grado II; G^o III: obesidad grado III; G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n: número de casos; %: porcentaje; * $p<0,0001$ entre G-2 vs G-1 / G-3. (n=813)

Los *métodos complementarios* fueron considerados para evaluar los efectores más sensibles a los estrógenos. Sus resultados, merecieron un análisis estadístico pormenorizado de las siguientes variables:

La *colpocitología funcional seriada*, para valoración hormonal, se realizó en 743 pacientes. Las 70 restantes fueron excluidas, pues refirieron en la anamnesis previa, ausencia de inicio de relaciones sexuales.

La evaluación estadística no presentó diferencias significativas en el momento de cotejar los datos, según su pertenencia a los tres grupos.

En la consideración de los resultados, se destaca que no se registró hallazgo de alteraciones celulares compatibles con la presencia de lesiones premalignas o malignas.

En cambio, resultó llamativo el hallazgo de alteraciones inflamatorias del cuello uterino, con mayor incidencia (44,6%) en el grupo “*con patología, G-2*” mientras que entre las pacientes del grupo “*indefinidas, G-3*” fue del 40,1% y en el grupo “*sin patología, G-1*”, los hallazgos llegaron al 31,5%. Al comparar los grupos se observaron diferencias estadísticamente significativas entre G-2 vs G-3 ($p=0,003$).

El *diagnóstico por imágenes* incluyó:

Estudio ecográfico del *espesor endometrial*, que reveló diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0022$), entre el grupo “*con patología, G-2*” vs “*sin patología, G-1*” y el grupo “*indefinida, G-3*”. (tabla 11)

Tabla 11: espesor endometrial en milímetros según grupo

GRUPO	\bar{X}	DE
G-1 (n=232)	6,42	± 2,77
G-2 (n=222)	5,61*	± 2,76
G-3 (n=359)	6,05	± 2,97

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n=: número de casos; X: media; DE: desvío estándar. * $p=0,0022$; G-2 vs G-1 / G-3. (n=813)

La *ecografía ovárica*, permitió la evaluación estructural de ambas gónadas. El informe, fue discriminado en dos categorías: “*sin alteración*” y “*con*

alteración". Dentro de esta última, se consideró el hallazgo de imágenes caracterizadas como micropoliquistosis, por ser un parámetro con cierta precisión, aunque se deja constancia que muy frecuentemente esta imagen era acompañada de un aumento del volumen ovárico, como consecuencia de "una disminución heterogénea en la densidad del parénquima ovárico", apreciación muy subjetiva, interpretada como "edema ovárico".

La evaluación de los hallazgos: "*con alteración*" resultó en diferencias estadísticas significativas entre el grupo "*sin patología, G-1*" y el grupo "*indefinidas, G-3*" ($p=0,03$) (tabla 12).

Tabla 12: ecografía ovárica según grupo

GRUPO	Sin alteraciones n (%)	Con alteraciones n (%)
G-1 (n=232)	99 (42,7)	133 (57,3)
G-2 (n=222)	86 (38,7)	136 (61,3)
G-3 (n=359)	117 (32,6)	242 (67,4)*
Total	302 (37,2)	511 (62,8)

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n: número de casos; %: porcentaje. * $p=0,03$ entre G-1 vs G-3. (n=813)

Entre las ecografías descriptas con "*hallazgos alterados*", se discriminó la presencia de estructuras compatibles con alteraciones micropoliquísticas. La ponderación estadística de estos hallazgos reveló diferencias estadísticas altamente significativas entre los tres grupos ($p<0,0001$). (tabla 13)

Tabla 13: ovarios micropoliquísticos según grupo

GRUPO	Sin micropoliquistosis n (%)	Con micropoliquistosis n (%)
G-1 (n=232)	213 (91,8)	19 (8,2)*
G-2 (n=222)	169 (76,1)	53 (23,9)*
G-3 (n=359)	302 (84,1)	57 (15,9)*

Referencia: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n: número de casos; %: porcentaje. * $p<0,001$. (n=813)

Ecografía de la glándula tiroides: al considerar la morfología de la glándula se obtuvieron dos tipos de resultado: “normal” y “alterada”. Esta última categoría, muestra diferencias estadísticas altamente significativas al comparar el grupo “sin patología, G-1” con los grupos “con patología, G-2” y con el grupo “indefinidas, G-3” ($p < 0,0001$). (tabla 14)

Tabla 14: ecografía de la glándula tiroides según grupo

Ecografía tiroidea		n	%
G-1	Con alteraciones	107	46,12*
	Sin alteraciones	125	53,88
	TOTAL	232	100
G-2	Con alteraciones	156	70,27
	Sin alteraciones	66	29,73
	TOTAL	222	100
G-3	Con alteraciones	274	76,32
	Sin alteraciones	85	23,68
	TOTAL	359	100

Referencias: G1: grupo sin patología; G2: grupo con patología; G3: grupo indefinidas; n: número de casos; %: porcentaje. ($p < 0,0001$) entre G-1 vs G-2 / G-3 (n=591)

El laboratorio incluyó la determinación de un “perfil glucídico” (glucemia - insulinemia) y un “perfil lipídico” (colesterol total – HDL-col – LDL-col y triglicéridos): los valores de *glucosa* mostraron diferencias estadísticas altamente significativas entre el grupo “sin patología, G-1” versus el grupo “con patología, G-2” y el grupo “indefinidas, G-3” ($p < 0,001$). (Tabla 15)

Tabla 15: glucemia según grupo

GRUPO	GLUCEMIA (mg/dL)	
	\bar{X}	DE
G-1 (n=232)	88,13*	± 10,06
G-2 (n=222)	92,86	± 11,54
G-3 (n=359)	90,48	± 10,88

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n=: número de casos; X: media; DE: desvío estándar. ($p < 0,001$) entre G-1 vs G-2 / G3. (n=813)

Los niveles de *insulina*, presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo “*con patología, G-2*” versus los grupos “*indefinidas, G-3*” y “*sin patología, G-1*” ($p < 0,001$). (Tabla 16)

Tabla 16: insulinemia según grupo

GRUPO	INSULINEMIA ($\mu\text{U/mL}$)	
	\bar{X}	DE
G-1 (n= 126)	10,85	$\pm 7,13$
G-2 (n=91)	14,02*	$\pm 10,02$
G-3 (n=262)	10,58	$\pm 6,66$

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: $\mu\text{U/mL}$ con patología; G-3: $\mu\text{U/mL}$ indefinidas; n=: número de casos; X: media; DE: desvío estándar. $p < 0,0001$ G-2 vs G-1 y G-3. (n=479)

El *colesterol total* no registró diferencias estadísticas significativas entre los tres grupos; al igual que para *HDL-Col.* y *LDL-Col.*

Las determinaciones de *triglicéridos* mostraron diferencias estadísticas altamente significativas entre el grupo “*sin patología, G-1*” versus el grupo “*con patología, G-2*” y el grupo “*indefinidas, G-3*” ($p < 0,001$). (Tabla 17).

Tabla 17: trigliceridemia según grupo

GRUPO	TRIGLICERIDEMIA (mg/dL)	
	\bar{X}	DE
G-1 (n=232)	96,96*	$\pm 41,53$
G-2 (n=222)	115,08	$\pm 57,25$
G-3 (n=359)	109,32	$\pm 39,66$

Referencias; G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n: número de casos; X: media; DE: desvío estándar. $*p < 0,0001$ G-1 vs G-2 y G-3. (n=813)

El nivel plasmático basal de *tirotrófina (TSH)*, reveló diferencias estadísticas altamente significativas entre el grupo “*sin patología, G-1*” con los grupos “*con patología, G-2*” y grupo “*indefinidas, G-3*”, ($p < 0,001$). (Tabla 18)

Se tuvo en consideración que los valores en el grupo “con patología, G-2” se encontraba, en el momento de su determinación, influenciado por la toma de levotiroxina sódica.

Tabla 18: TSH según grupo

GRUPO	TSH (μ UI/mL)	
	\bar{X}	DE
G-1 (n=232)	1,82*	\pm 0,51
G-2 (n=222)	4,22	\pm 8,46
G-3 (n=359)	4,24	\pm 3,63

Referencia: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n: número de casos; X: media; DE: desvío estándar. * $p=0,0001$ G-1 vs G-2 / G-3. (n=813)

En la evaluación del nivel de T_{4L} , las pacientes del grupo “con patología, G-2” no se consideraron, pues el valor de T_{4L} está en relación con la dosis de hormona exógena administrada. La evaluación estadística, no demostró diferencias significativas entre los grupos “G-1” y “G-3”.

Los valores de los anticuerpos antiperoxidasa (ATPO), fueron seleccionados entre aquellas cuyo resultado fue “negativo” o “positivos”.

En la consideración de los resultados alterados o “positivos”, los valores comparados resultaron con diferencias estadísticas altamente significativa entre los tres grupos ($p<0,001$). (Tabla 19)

Tabla 19: anticuerpos antiperoxidasa según grupo

GRUPO	NORMAL	ALTERADO
G-1 (n= 232)	204 (87,9%)	28 (12,1%) *
G-2 (n=222)	139 (62,6%)	83 (37,4%) *
G-3 (n=359)	271 (88,0%)	88 (24,5%) *
TOTAL (n=813)	614 (75,5%)	199 (24,5%)

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n=número de casos; %: porcentaje. * $p<0,001$. (n=813)

El Test para TSH post-TRH se realizó en 482 pacientes, correspondientes a la sumatoria de los grupos “sin patología, G-1” e “indefinidas, G-3”, cuyo valor de TSH basal fue superior a 2,50 μ UI/m. Las pacientes del grupo “con patología, G-2”, fueron excluidas por su condición de hipotiroideas bajo tratamiento. (tabla 20)

Tabla 20: TSH POST-TRH según grupo

GRUPO	\bar{X}	EE	1: n (%)
G-1 (n=154)	2,32 (μ UI/mL)	\pm 0,04	34 (15,0)*
G-3 (n=318)	3,41 (μ UI/mL)	\pm 0,16	178 (49,6)

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-3: grupo indefinidas; n=: número de casos; X: media; EE: error estándar; %: porcentaje; 1: respuesta alterada. $p=0,0001$: G-1 vs G-3. (n=482)

Los resultados obtenidos concluyen con una diferencia estadística altamente significativa entre las pacientes del grupo “sin patología, G-1” en comparación con el grupo “indefinidas, G-3” ($p=0,0001$).

La evaluación de los niveles plasmáticos de *hormona folículo estimulante (FSH)* no presentó diferencias estadísticamente significativas.

La evaluación de la *hormona luteinizante (LH)* presentaron diferencias estadísticas significativas entre el grupo “sin patología, G-1” versus el grupo “con patología, G-2” y el grupo “indefinidas, G-3” ($p=0,05$). (Tabla 21).

Tabla 21: valores promedio de LH según grupo

GRUPO	LH (μUI/mL)	
	\bar{X}	DE
G-1 (n=223)	7,58*	\pm 8,42
G-2 (n=220)	10,2	\pm 10,77
G-3 (n=353)	10,7	\pm 9,15

Referencias: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n=: número de casos; LH: hormona luteinizante; X: media; DE: desvío estándar. ($p=0,05$) entre G-1 vs G-2 y G-3. (n=796)

Los valores de estrógenos plasmáticos basales, no revelaron diferencias estadísticamente significativas al igual que las determinaciones del nivel sanguíneo de *prolactina*.

Seguimiento de las pacientes

Los síntomas referidos en los motivos de consulta (MC) remitieron satisfactoriamente luego de restablecer los niveles plasmáticos de TSH y T_{4L}.

El número de embarazos resulta una variable objetiva para demostrar el equilibrio tiroideo.

Discriminando las pacientes de los tres grupos según el motivo de consulta, 157 casos habían concurrido por “*deseos reproductivos*” (MC. 4), entre ellas se lograron 94 gestaciones: 45 pacientes eran del “grupo “*sin patología, G-1*” ocurrieron 23 gestaciones (51%); entre los 44 casos del grupo “*con patología, G-2*” se lograron 17 embarazos (38,6%); y en el grupo “*indefinidas, G-3*” se lograron 54 gestaciones (79,4%) en un total de 68 pacientes.

La evaluación estadística de estas pacientes reveló diferencias significativas entre el grupo “*sin patología, G-1*” versus el grupo “*indefinidas, G-3*” y altamente significativas entre el grupo “*con patología, G-2*” versus el “*grupo indefinidas, G-3*” ($p < 0,001$). (Tabla 22)

Tabla 22: embarazos logrados según motivo de consulta

EMBARAZOS	MC. 1	MC. 2	MC. 3	MC. 4
G-1 (n=58)	1	15	19	23 / 45 (51,1%)
G-2 (n=36)	1	1	17	17 / 44 (38,6%)
G-3 (n=87)	3	4	26	54 / 68 (79,4%)*
TOTAL (n=181)	5	20	62	94 / 157 (59,8%)

Referencia: G-1: grupo sin patología; G-2: grupo con patología; G-3: grupo indefinidas; n: número de embarazos; MC: motivo de consulta; MC. 1: control ginecológico; MC. 2: síntomas ginecológicos inespecíficos; MC. 3: alteraciones menstruales en menos; MC. 4: deseos reproductivos; %: porcentaje. $p < 0,001$ G-3 vs G-1 y G-2. (n=181)

El análisis de los resultados de la tabla 22, en lo referido al MC. 4, permite inferir que, en general, el número de embarazos logrados fue superior al índice de fertilidad natural de la población.

Las cifras obtenidas en el grupo "G-1", seguramente es el reflejo de la optimización lograda en los diversos factores necesarios para que ocurra la gestación en mujeres presuntamente sanas.

La diferencia entre los grupos "G-2" y "G-3", altamente significativa, refleja que, si bien ambos grupos presentaban niveles en el límite superior normal de TSH, la afectación ovárica, en el caso de las hipotiroideas resultaría en un daño irreversible, comparado con el grupo G-3 donde el deterioro aún no dejaría secuelas en la esteroidogénesis ni en la foliculogénesis.

Capítulo 4: DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio proponen, una visión más integral al reconocido vínculo entre hormonas tiroideas y estrógenos, desde la óptica de la endocrinología ginecológica y de la reproducción. Específicamente, se plantea la evaluación del efecto estrogénico sobre parámetros metabólicos sistémicos y ováricos, y cómo estos influyen sobre la esteroidogénesis y la foliculogénesis, por influencia de niveles de TSH cercanos al límite superior normal y T_{4L} normal o baja, sin llegar a configurar el diagnóstico bioquímico de hipotiroidismo (367).

La importancia de la detección temprana del “**grupo indefinidas, G-3**” radica en resolver la alteración cuando aún no está afectada la función ovárica.

La homogeneidad de los casos se pudo afianzar al considerar la “procedencia”. Según los datos registrados en la “*ficha clínica*”, el 82,8% de las pacientes del “**grupo indefinido, G-3**” provenían de la provincia de Córdoba. Las cifras fueron muy similares en los otros dos grupos. Esta variable, permite inferir que la procedencia de la mayoría de las pacientes excluye la necesidad de considerar factores medioambientales, predisponentes para el desarrollo de alteraciones tiroideas endémicas.

Los “*motivos de consulta (MC.)*”, abarcan un espectro muy variado, resultando un impedimento para su evaluación estadística. Este inconveniente se resolvió jerarquizando los 4 motivos más frecuentes, pudiendo presentarse en forma aislada o asociada a otras alteraciones ginecológicas.

En el “**grupo indefinido, G-3**”, las consultas más frecuentes fueron, en orden decreciente: “*alteraciones menstruales en menos (MC. 3)*”, “*síntomas ginecológicos inespecíficos (MC. 2)*”, “*deseo reproductivo (MC. 4)*” y “*control ginecológico (MC. 1)*”. Entre las pacientes del “*grupo sin patología, G-1*”, prevalecieron las consultas por “*síntomas ginecológicos inespecíficos (MC. 2)*” y “*control ginecológico (MC. 1)*”; mientras que en el “*grupo con patología, G-2*” se destacan las consultas por “*alteraciones menstruales en menos (MC. 3)*” y “*deseos reproductivos (MC. 4)*”. El análisis de esta variable resulta lógico, si se consideran las características particulares de cada grupo en relación a la función tiroidea. Según la bibliografía, las alteraciones menstruales y reproductiva, asociadas o no con síntomas ginecológicos inespecíficos, constituyen la triada

más destacada de consultas ginecológicas entre pacientes con alteraciones tiroideas clínicamente reconocidas (367-369).

En la evaluación de los “*antecedentes ginecológicos*”, tanto la “*edad de la menarca*”, como la “*edad de inicio de las relaciones sexuales*”, no presentaron diferencias estadísticamente significativas. El primero, refleja una cierta paridad en cuanto al desarrollo puberal, reflejando una maduración neuroendócrina similar en todas las pacientes hasta llegar a esta etapa.

La similitud en la “*edad de inicio de su vida sexual*”, permite inferir que las pacientes necesitaron activar su sistema inmunológico local cervicovaginal a edad similar. Este aspecto, se analiza más extensamente al mencionar los factores que predisponen al desarrollo de alteraciones inmunológicas y tiroiditis.

Con relación a los “*antecedentes obstétricos*”, la evaluación del número de embarazos, no reflejó diferencias estadísticas significativas. El número de abortos espontáneos, si registró diferencias estadísticas significativas al cotejar los tres grupos. El “**grupo indefinidas, G-3**” presentó una tasa ligeramente superior a la observada en el “*grupo sin patología, G-1*”, pero ambas estaban por debajo del valor observado en el “*grupo con patología, G-2*”.

La evaluación metabólica se realizó mediante variables antropométricas y determinaciones de laboratorio. El IMC determinó el “*estado nutricional*”. El laboratorio, permitió valorar el perfil lipídico y glucídico respectivo.

En relación al “*peso*” y la “*talla*”, ambos presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el “*grupo con patología, G-2*” en comparación al “*grupo sin patología, G-1*” y al “**grupo indefinidas, G-3**”. Por consiguiente, el IMC, también presentó diferencias estadísticamente significativas. El “*grupo con patología, G-2*”, presentó valores categorizados como “*sobrepeso*”, mientras que el “**grupo indefinidas, G-3**” y el “*grupo sin patología, G-1*” estaban dentro del “*normopeso*”, aunque fue más alto en el **G-3**.

Al considerar el “*estado nutricional*” se evaluó el porcentaje de pacientes que estaban en la categoría de “*sobrepeso*” o de “*obesidad*”. En la primera, se encontró en el “*grupo con patología G-2*” el doble de casos que en el “**grupo indefinidas, G-3**”, porcentaje similar al hallado en el “*grupo sin patología, G-1*”, existiendo diferencias estadísticamente significativas. Con relación a la “*obesidad*”, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el “*grupo con patología, G-2*” y los grupos “*sin patología, G-1*” e

“indefinidas, G-3”, con la particularidad de que este último presentaba cifras intermedias entre los otros dos.

En la evaluación del perfil lipídico, realizado con la determinación de **“Colesterol total”**, **“HDL-Col.”**, **“LDL-Col.”** y **“triglicéridos”**, sólo los valores de este último reflejaron diferencias estadísticamente significativas. Las cifras medias del **“grupo con patología, G-2”** eran superiores al del **“grupo indefinidas, G-3”** que, a su vez, eran mayores a las del **“grupo sin patología, G-1”**.

El perfil glucídico se realizó evaluando los valores de **“glucemia”** y de **“insulina”**. El **“grupo indefinidas, G-3”** presentó niveles intermedios de **“glucemia”** con relación a los otros dos, siendo mayor que el del **“grupo sin patología, G-1”**, pero menor que el del **“grupo con patología, G-2”**, con cifras estadísticamente significativas entre G1 vs G-2 y G-3.

La determinación de **“insulina”** tuvo un comportamiento similar, siendo estadísticamente significativa la diferencias entre el **“grupo con patología, G-2”** versus los **“grupo sin patología, G-1”** y el **“grupo indefinidas, G-3”**.

En el **“grupo indefinidas, G-3”**, los valores de triglicéridos se acompañaban de niveles de glucemia e insulinemia más elevados. Estos hallazgos, coinciden con los resultados referidos por diferentes autores, que plantean que el aumento de peso se acompaña del progresivo incremento de los valores de laboratorio (370-376).

La consecuente dislipemia, con predominio de alteración de los triglicéridos, está ampliamente reconocida y referenciada. Cuando se evalúa en hipotiroideas el incremento en el proceso de gluconeogénesis, éste es habitualmente potenciado por cifras elevadas de insulina. Por lo tanto, se puede considerar que el aumento de los triglicéridos precede a la progresiva instalación de un estado de hiperinsulinemia, expresión bioquímica previa al cuadro clínico de **“síndrome metabólico”** (224,377-387).

A nivel ovárico, el aumento de la insulina ocasiona cambios que gradualmente facilitan la instalación y desarrollo de un cuadro compatible con un **“SOP-símil”**, que se desarrolla al evaluar los hallazgos ecográficos sobre morfología ovárica. Por lo tanto, resulta importante que el ginecólogo clínico identifique precozmente las implicancias que el aumento de la insulina tiene sobre la actividad ovárica (388-391).

El tejido adiposo posee la capacidad indefinida de crecimiento, aumentando el número y tamaño de los adipocitos en forma irreversible, aún con dieta saludable, proceso que resulta del almacenamiento intracelular de cantidades excesivas de triglicéridos (372-376,392,393).

El organismo intenta frenar el progresivo aumento de peso, activando la producción de TSH, entre otros mecanismos. La bibliografía consultada plantea el término “*disfunción tiroidea*” para explicar esta situación previa a la instalación del cuadro de hipotiroidismo (366,370,377,380,394-396)

Por otro lado, estos factores que interfieren en el desarrollo armónico y previo al sobrepeso, se asocian con un estado pro-inflamatorio propiciando un incremento en la insulina y su resistencia a nivel celular (397-406). La insulinoresistencia ocurre progresivamente, favoreciendo la aparición y desarrollo de un riesgo cardio-metabólico adicional con trastornos lipídicos y hemodinámicos propios del síndrome metabólico, con importante influencia de TSH y de las hormonas tiroideas (370,384,407-417).

La evaluación de la glándula tiroidea se llevó a cabo teniendo en cuenta su estado funcional, morfológico e inmunológico.

La valoración funcional, reveló que las cifras de T_{4L} no presentaron diferencias significativas entre los tres grupos. Sí, hubo diferencias estadísticas significativas en los niveles de TSH del “**grupo indefinidas, G-3**” y del “*grupo con patología, G-2*” versus el “*grupo sin patología, G-1*”. El parámetro normal superior para TSH está en permanente revisión y según las publicaciones consultadas, no existe aún un criterio único (12-18). Lo significativo es que el valor medio superior en las pacientes del “**grupo indefinidas, G-3**”, se encontraba no más allá del mencionado en la bibliográfica (8,273,418-427).

En las pacientes con un valor de TSH basal >2,0 µUI/mL. se realizó la “*prueba de sobrecarga para TSH*”, tomando como referencia las recomendaciones, aunque no unánimes, de numerosos autores. Entre las pacientes del “**grupo indefinidas, G-3**”, alrededor del 50%, presentó una prueba alterada. Mientras que entre las pacientes del “*grupo sin patología (G-1)*” sometidas a la prueba, un 15% presentó esta situación. Las pacientes del “*grupo con patología, G-2*” no pudieron realizar la prueba, pues la misma esta contraindicada en pacientes bajo tratamiento (428-431).

La evaluación morfológica de la glándula, por “*ecografía tiroidea*” reveló que más del 76% de las pacientes del “**grupo indefinidas, G-3**” presentaba alteraciones, hallazgo con diferencias estadísticamente significativas en relación con el “*grupo sin patología, G-1*”, pero muy similares a las del “*grupo con patología, G-2*”. Las alteraciones descritas, mayoritariamente se referían a un aumento difuso del tamaño glandular, con cambios de la ecogenicidad a veces (¿edema?) asociado a fibrosis difusa. Este hallazgo resultó dispar al descrito por la bibliografía, que refiere alteraciones morfológicas superiores al 50% sólo en casos de enfermedad autoinmune o embarazo (432,433).

Con relación al estado inmunológico, el mismo se investigó interrogando sobre “*antecedentes heredofamiliares de enfermedad tiroidea*” y evaluando su estado actual, a través de la determinación de “*anticuerpos antiperoxidasa*”. En alrededor de un tercio de las pacientes del “**grupo indefinidas, G-3**” hubo antecedentes previos, situación similar al registrado en el “*grupo con patología, G-2*”, pero con diferencias estadísticamente significativas en comparación con el “*grupo sin patología, G-1*”, que presentó cifras menores.

La presencia de niveles positivos, para “*ATPO*”, reveló en el “**grupo indefinidas, G-3**” diferencias estadísticamente significativas con el “*grupo sin patología, G-1*” y con el “*grupo con patología, G-2*”. Las variables inmunológicas, antecedentes y estado actual, presentaron una incidencia similar a la referida en la bibliografía (401,432-436).

La acción de los estrógenos se valoró a través de determinaciones plasmáticas y evaluando sus efectores: “*colpocitología funcional*”, “*ecografía ginecológica*”. La determinación de los niveles plasmáticos de “*FSH*”, “*Estrógenos*” y “*Prolactina*” no reveló diferencias estadísticamente significativas, situación que si se observó en la determinación de “*LH*”. Esta gonadotropina, presentó valores superiores y similar en los “**grupo indefinidas, G-3**” y “*grupo con patología, G-2*”, en comparación a los observados en el “*grupo sin patología, G-1*”. El aumento de LH coincide con lo referido por la bibliografía consultada (335,342,437-439).

En relación a la evaluación de la “*colpocitología funcional*”, no presentó diferencias estadísticamente significativas en lo referido al trofismo cérvicovaginal de los tres grupos. Un hallazgo colateral que merece ser destacado, es la detección de una mayor incidencia de alteraciones inflamatorias

en los extendidos citológicos. En el “**grupo indefinido, G-3**” alcanzó al 40% de los casos, cifra muy similar al del grupo “*grupo con patología, G-2*”, y ambos muy por encima del registrado entre las pacientes del “*grupo sin patología, G-1*”.

Esta situación predispone o al menos facilita, la producción de cuadros inflamatorios con alteración del trofismo vaginal y modificación en la flora saprófita, expresados por cuadros reiterados de vaginosis, habitualmente micóticas, resistente a los tratamientos.

Las infecciones cérvico-vaginales a repetición predisponen a estas pacientes a la sobreinfección por herpes virus genital; y, por otro lado, dificultan la migración espermática, situación que predispone a una disminución de la capacidad fértil por “hostilidad cervical”. Estos aspectos, se desarrollarán cuando se analice la influencia que ejercen las hormonas tiroideas y los estrógenos, sobre el sistema inmune femenino.

La “*ecografía ginecológica*” permite evaluar dos efectores, del nivel estrogénico, muy sensibles: el “*espesor endometrial*” y la “*morfología ovárica*”. El espesor endometrial resultó muy similar en el “*grupo sin patología, G-1*” y en el “**grupo indefinido, G-3**”, con diferencias estadísticamente significativas en relación con el “*grupo con patología, G-2*”. Su desarrollo adecuado resulta trascendente en el momento de la implantación embrionaria, ya que es habitual la mayor incidencia de complicaciones gestacionales en el hipotiroidismo en etapas tempranas del embarazo, situación coincidente con lo referido por la bibliografía (60,113,440-447).

La valoración morfológica por “*ecográfica ovárica*” reveló un mayor número de casos con alteraciones en el “**grupo indefinido, G-3**” y en el “*grupo con patología, G-2*” en relación al “*grupo sin patología, G-1*”, con diferencias estadísticamente significativas. Entre estas alteraciones, la presencia de imágenes microquísticas y múltiples en los casos del “**grupo indefinido, G-3**” fue inferior al hallado en el “*grupo con patología, G-2*”, siendo ambos valores muy superiores al registrado en el “*grupo sin patología, G-1*”. La evaluación de estos hallazgos presentó diferencias estadísticamente significativas entre los tres.

El hallazgo de este tipo de alteración ovárica se correlaciona, según diversos autores, con un incremento en la concentración de insulina que, entre otros efectos, reduce la secreción de la globulina transportadora de hormonas sexuales. Genera así, un estado de hiperandrogenemia con alteraciones

“*extraginecológicas*” y “*ginecológicas*”, siendo la entidad más representativa, durante la etapa fértil, el “SOP” (370,448-452).

Desde el punto de vista endócrino-metabólico, la insulina tendría numerosas acciones entre las que se destaca un efecto sinérgico sobre la LH, al igual que en la insulinoresistencia, propiciando un estado hiperandrogénico con participación ovárica y adrenal (373,388,453-457).

Investigaciones actuales plantean que, cambios metabólicos ocurridos desde la vida intrauterina serían los responsables de condicionar la capacidad reproductiva a futuro. Entre los principales factores precursores, se destaca la interacción entre TSH, T_{4L} y 17-*Beta* estradiol, reflejada en la influencia ejercida sobre el desarrollo de las estructuras cerebrales, corticales y subcorticales, específicamente en el crecimiento y maduración del hipotálamo, que condiciona una disminución en la actividad de la deiodinasa-2 hipofisaria y aumento de TSH (104,292,294,458-460).

Otro factor involucrado es el incremento del peso y la acción que ejerce la leptina sobre el hipotálamo, determinando un aumento del Gn-RH propiciando la liberación de gonadotrofinas (19,31,80,223,461-466,468).

En la mujer joven la influencia del tejido adiposo es bien conocida. Fisiológicamente, en los adipocitos es donde se modifica la secreción y biodisponibilidad de las hormonas sexuales, propiciando la conversión de andrógenos a estrógenos, predominantemente “*estróna*”, que ejerce una influencia menor al 17 *Beta*-estradiol sobre la masa folicular semimadurante ovárica. Por lo tanto, en las pacientes con sobrepeso u obesidad ocurre una alteración de su fertilidad por disminución en la calidad y maduración folicular (390,418,468-471).

A pesar de que hasta ahora no existen trabajos que aborden la consecuencia directa de la obesidad, masculina y femenina, sobre la reproducción, hallazgos recientes sugieren que alteraciones en la oxidación mitocondrial y el daño celular consecuente podrían ser factores influyentes siendo responsables, por ejemplo, de la terato-astenospemia observada en obesos. Similares fenómenos se han observado en mamíferos inferiores, de los cual se infiere que también podrían ocurrir en los ovocitos humanos (472-480).

En pacientes obesos, el proceso inflamatorio coexistente contribuye y propicia un aumento en la expresión de disfunciones autoinmunes vinculadas al

incremento de peso y a la insulinoresistencia, que inducirán una disfunción tiroidea habitualmente oculta bajo cuadros ginecológicos durante un período variable, o hasta que las condiciones individuales (genéticas y epigenéticas) propicien el cuadro clínico completo (223,388, 418,481-492).

En la actualidad, la comprensión de los factores que influyen en la declinación ovárica no es atribuida exclusivamente a la edad, sino que estaría incluida dentro del proceso general de envejecimiento o “*aging*”. Bajo esta perspectiva los cambios ováricos y tiroideos, pasarían a ser expresiones que ocurren en los distintos componentes endocrino-metabólicos involucrados, reflejado en un aumento inicial de TSH, sin modificar las hormonas tiroideas (37,58,419,495-499).

La principal responsable de desencadenar cuadros de hipotiroidismo es la enfermedad autoinmune que puede iniciarse como estados subclínicos, habitualmente acompañadas por cambios morfológicos de la glándula que, en forma simultánea o progresiva, acentuarían la disfunción tiroidea. Otros plantean como fundamento, las modificaciones a las que se encuentra expuesto el organismo femenino en el transcurso de la vida, ocasionando permanentes respuestas adaptativas, con importante participación del sistema inmune, que reacciona a través de un proceso de “*estrés*”. Si la situación persiste o se torna muy intensa, puede modificar su nivel de adaptación, tal como ocurre durante etapas con cambios hormonales, particularmente en asociación a cambios emocionales. Para otros autores, podría atribuirse a factores genéticos, a efectos estrogénicos y quizás a anomalías del cromosoma X (37,440,500-515).

Según distintos autores, alrededor del 14% de las hipotiroideas subclínicas presentan dislipemia y alteraciones en el nivel de glucosa, acompañados de obesidad, insulinoresistencia, hiperandrogenemia, oligomenorrea, asociada o no con fallas reproductivas (369,370,377,382,385, 394,407,415,516,517).

La influencia que ejercen las hormonas tiroideas y los estrógenos sobre el sistema inmunológico femenino es permanente y dinámico, como resultado de las cambiantes condiciones con que debe convivir y por consiguiente adaptarse (441,491,518-521).

El organismo femenino posee barreras inmunológicas, sistémicas y locales. A nivel cérvico-vaginal, el moco cervical tiene como función impedir el

paso de procesos inflamatorios e infecciosos hacia el tracto genital superior. Con el inicio de la vida sexual, su objetivo es "reconocer" la carga antigénica del semen, que deberá ser "aceptado" para permitir la "migración espermática". Si no hay "reconocimiento" y "aceptación" se desencadena un proceso de hostilidad cervical que impide la migración. La calidad del moco cervical depende de un buen nivel de 17 beta-estradiol y de las hormonas tiroideas. Cada relación sexual induce una respuesta inmune sistémica, pues la carga antigénica absorbida por las glándulas endocervicales, ocasiona la aparición en el torrente sanguíneo de "partículas" antigénicas, proceso denominado "microquimerismo". Éste, activa los linfocitos que también realizan un "reconocimiento y aceptación", evitando el desarrollo de anticuerpos anti-espermáticos (441,491,518-521).

El microquimerismo también se presenta, con mayor intensidad, cada vez que ocurre una gestación, siendo el embrión, con su carga genética distinta, el responsable de desencadenarla. De esta manera, se puede activar la inmunidad materna que, habitualmente, queda latente durante esta gestación, pudiendo expresarse a futuro, en algún otro momento de gran cambio hormonal, como ocurre en una nueva gestación, o bien en la etapa premenopáusica, bajo la forma de una tiroiditis que, cronificada, desencadena un hipotiroidismo que inicialmente puede ser subclínico. A nivel ginecológico ocasiona signos y síntomas como: sequedad vaginal, oligoamenorrea, amenorrea, tufaradas, etc. (364,442,461,517,524-550).

Durante la etapa de madurez sexual y a partir de la tiroiditis, pueden aparecer, con cierta frecuencia, alteraciones menstruales en menos y disminución de la fertilidad. Ecográficamente, se expresan como múltiples imágenes microquísticas, pudiendo llegar a ser confundidas con un cuadro similar al observado en el SOP, pero con ausencia de su correlato clínico y bioquímico (338,417,428,440,491,549-555).

Existen autores como Zaletel y col., que plantean la existencia de genes comunes entre la tiroiditis autoinmune y el SOP, aunque aún no se ha aclarado totalmente esta situación (52,377,418,551,556-560). En la clínica ginecológica cotidiana, las consultas evaluadas como "síndrome de ovario poliquístico (SOP)" muchas veces plantean dudas diagnósticas, ya que su clínica podría estar

asociada a una disfunción tiroidea sospechada pero sin un correlato bioquímico que la confirme.

Según la bibliografía, el cuadro de “*ovario **micro** poliquístico*” como tal, ha sido descrito en el 1% de 12.600 operaciones, siendo bilateral en el 14% (318). En cuanto al “SOP”, considerado como el trastorno endócrino más frecuente entre jóvenes, la prevalencia es del 6% al 10%. Ocasiona alteraciones menstruales y trastornos reproductivos dentro de un cuadro de alteraciones metabólicas más complejo (158,516,562-574).

El “*ovario poliquístico*” y el “SOP” no tienen una prevalencia epidemiológica similar, debido a su distinta forma de expresión, variaciones étnicas, presencia de factores ambientales muy diversos, así como por los criterios considerados para su evaluación. En mujeres jóvenes, en edad reproductiva, la incidencia del SOP varía según los criterios reconocidos en sucesivos “*Consensos*” realizados desde 1990. Cada uno, a su vez, plantea diferentes variables para su evaluación y propone heterogéneos fenotipos femeninos (353,572,575-581).

Sobre la base de los datos disponibles, el Consenso organizado por “*The Androgen Excess and PCOS Society*”, concluyó que este síndrome debería ser definido por la presencia de “*hiperandrogenismo*” (clínico y/o bioquímico) y “*disfunción ovárica*” (oligoanovulación, ovarios micropoliquísticos) y establecieron cuatro fenotipos entre pacientes portadoras del síndrome, luego de la exclusión de otros trastornos relacionados (582-588):

- Fenotipo I: Hiperandrogenismo clínico o bioquímico, anovulación crónica y ovarios poliquísticos.
- Fenotipo II: Hiperandrogenismo clínico o bioquímico, anovulación crónica, pero ovarios normales.
- Fenotipo III: Hiperandrogenismo clínico o bioquímico, ovarios poliquísticos, pero ciclos ovulatorios (denominado SOP ovulatorio).
- Fenotipo IV: Anovulación crónica, ovarios poliquísticos, pero sin evidencias clínicas y/o bioquímicas de hiperandrogenismo.

Cuando se valora la presencia clínica de signos compatibles con hiperandrogenismo, la prevalencia llega alrededor de un 75% según la

bibliografía (377,577,587,590). En nuestro país, la prevalencia del síndrome es del 12%, según el último Consenso de F.A.S.G.O. de 2011 (590).

Se considera al SOP como un síndrome ovárico que, entre sus manifestaciones cardinales presenta “*hiperandrogenismo*” y “*morfología poliquística de los ovarios*” (449,586,591,592). Una ecografía ovárica, con estroma central denso y presencia de microfolículos en la periferia, debe inducir a la sospecha del cuadro. Estas pacientes, frecuentemente consultan por alteraciones reproductivas y habitualmente se detecta anovulación (158).

Cuando son sometidas a esquemas para inducir ovulación, responden con un “*reclutamiento folicular múltiple*”, configurando el cuadro clínico denominado “*síndrome de hiperestimulación ovárica*”, situación alarmante y temida en cualquier plan de fertilización asistida (593-596).

Su etiología, el polimorfismo de sus manifestaciones, la variedad de grados de intensidad con que se puede presentar y el desconocimiento de las interrelaciones hormonales involucradas, se encuentran inmersas en una nebulosa, existiendo numerosas hipótesis con observaciones contrapuestas (565,597,598).

Para algunos autores, los actuales conocimientos postulan que existiría una serie de factores predisponentes desde la etapa infanto-juvenil, y aún desde la etapa prenatal, para otros, que no resultarían independientes de su etiología, estando vinculados a aspectos relacionados con las características de la adrenarca y la pubertad, la edad de la menarca y el índice de masa corporal, entre otros (282,599).

En las adolescentes no hay criterio establecido para definir el SOP. En la actualidad, tanto los criterios de la “*National Institutes of Health*” (NIH) como los de la “*Androgen Excess Society and PCOS*” (AES-PCOS), por mencionar al primero y al último de los Consensos, consideran que manifestaciones como: hirsutismo, irregularidades menstruales, oligomenorrea o amenorrea; acné y sobrepeso, pueden representar cambios fisiológicos durante la etapa puberal atribuibles a un futuro SOP (495,565,584,586,600-610).

Otra forma de presentación detectada es la aparición de cuadros de sobrepeso u obesidad, asociados a depresión o ansiedad, especialmente marcado en la adolescencia y que afecta su autoestima. Ambos procesos

emotivos habitualmente se relacionan, en forma directa, con hábitos alimenticios inadecuados asociados a sedentarismo (161,566,602,611-630)

Tampoco se descarta la vinculación con factores relacionados con el peso de nacimiento, éste en directa relación con el estado hormonal de la madre durante el transcurso de la gestación, o aún desde etapas previas y vinculadas a endocrinopatías asociadas a sobrepeso, por ejemplo: diabetes e hipotiroidismo, que sería el responsable del aumento en la incidencia de hipertensión arterial gestacional, preclamsia o eclampsia, en comparación con embarazadas normales. Por todo esto, según algunos autores, la etiología del síndrome de ovario poliquístico sería la combinación de factores hereditarios y ambientales, sumados a un desorden congénito, que se expresa a partir de la pubertad o aún antes. Actualmente se han reconocido alrededor de una veintena de genes involucrados en forma directa o indirecta en la función ovárica o a través de su rol en el metabolismo general (566,631-637).

Sir-Petermann y cols., considera que el “SOP” es: *“un conjunto de alteraciones que determinan una disfunción endócrino-metabólica, caracterizada por: niveles elevados de insulina, hiperandrogenismo, anovulación crónica, ovarios de morfología poliquística, en cuya etiopatogenia el ambiente intrauterino juega un papel relevante, predeterminando así la potencial aparición de una de las endocrinopatías más frecuente que afecta a la mujer durante su etapa reproductiva”* (399,586,638-644). De acuerdo a nuestros hallazgos, el concepto expresa la visión actual cuando el cuadro está instalado como consecuencia de una evolución predeterminada de acontecimientos y restaría establecer las condiciones bajo las cuales este proceso se inicia y concreta hasta completar el síndrome y por qué ocurre.

El hallazgo de valores elevados de LH es otro componente de alta incidencia en su presentación, con 40% al 60% de los casos, según algunos investigadores y de hasta 90% para otros. Para Janssen y cols., la posibilidad de que en las disfunciones tiroideas se detecten quistes ováricos, en forma similar a un SOP, amerita realizar un diagnóstico diferencial con el hipotiroidismo. Se recomienda también el estudio de la función tiroidea en cuadros de alteraciones menstruales e infertilidad, ya que entre pacientes con SOP se ha demostrado que el 27% presentan anticuerpos antitiroideos positivos, comparado con el 8% en mujeres sin síntomas. (388,436,645).

Desde el punto de vista reproductivo, la tiroides actúa a través de la acción endócrina de sus hormonas libres, o por su influencia a nivel hipotálamo-hipofisario por acción parácrina y autócrina, sobre el factor liberador hipotalámico o sobre la TSH (60). Las hormonas tiroideas libres, tienen efectos metabólicos amplios no solo vinculados con el desarrollo y mantenimiento de las funciones orgánicas, sino que también actúa regulando y modulando la influencia de la actividad neuroendócrina sobre los ovarios. A nivel hipotálamo-hipofisario, existen profundos vínculos entre las acciones tirotróficas y gonadotróficas, interactuando en forma facilitadora o inhibidora, según lo demanden las necesidades del momento y el medio ambiente (129,132,645,646).

Aunque no parecería haber correlación alguna entre las causas subyacentes de hipotiroidismo y SOP, estas entidades tienen características comunes como: la anovulación crónica, la disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales, el hiperandrogenismo clínico y bioquímico, el aumento de la testosterona sérica, la LH y el colesterol total (432,557,584,647,648).

La interacción entre tiroides y ovario se fundamenta a partir de observaciones clínicas realizadas desde hace tiempo. Entre estas investigaciones, se ha comprobado un efecto “*símil*” de la TSH en relación con la gonadotropina coriónica humana, por medio de la cual se afecta la funcionalidad del eje reproductivo, debido a que la TSH puede desencadenar un aumento en la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica por acción pseudoluteínica (649-651).

La bibliografía consultada presenta profusa documentación sobre la presencia de hipofunción tiroidea como inductora de cambios en la morfología de los ovarios, ocasionando el desarrollo de micropoliquistes múltiples. Su fisiopatología plantea que un aumento del factor hipotalámico liberador de tirotrófina (TRH) induce, además, a valores elevados no sólo de esta sino también facilita la aparición de hiperprolactinemia por acción sobre la hipófisis (105,106,158,557,652-655).

La prolactina, contribuye al desarrollo de morfología poliquística mediante la inhibición de la ovulación, como resultado de cambios en la relación entre FSH y LH por un lado, y por otro, al aumento de la dehidroepiandrosterona adrenal (557).

El incremento de TSH también produce un efecto indirecto sobre los receptores de FSH a nivel de la masa folicular ovárica, atenuando su función y permitiendo una mayor influencia de la LH durante las primeras etapas de la foliculogénesis, influyendo y modificando el proceso de reclutamiento folicular, por un lado y alterando la esteroidogénesis, por otro (654-656).

Para Alviggi y cols. y otros, esta situación favorece un aumento en el colágeno ovárico a causa del hipotiroidismo, y podría ser la causa del cambio morfológico que estaría en directa relación con la gravedad y data del hipotiroidismo (*¿mixedema ovárico?*) (23,158,657).

Clínicamente, esta situación se acompaña de hirsutismo, menor número de ciclos menstruales anuales y aumento de la IR como expresión sistémica del desequilibrio endócrino ovárico (158,388,400,541,658-660).

El gran interrogante se plantea en relación a cómo ocurre la evolución del cuadro, es decir, en qué orden ocurriría: si primero se desarrollaría la tiroiditis y ésta sería la responsable del desarrollo de la micropoliquistosis o si, en realidad, ocurre a la inversa, no existe coincidencia en la postura de los investigadores consultados (409,418,434,554,557,647,650,652,661).

Esta observación tiene su contrapartida en las publicaciones que informan sobre una normalización del volumen ovárico en aquellas pacientes sometidas a tratamiento con levotiroxina, con desaparición de las imágenes micropoliquísticas (501,662,663).

Por otro lado, se debe tener en cuenta que la reserva ovárica disminuye con la edad y en hipotiroideas existe un riesgo aumentado de insuficiencia ovárica que repercute en la capacidad reproductiva. La presencia de receptores para hormonas tiroideas en los ovocitos sugiere una importante influencia de estas hormonas sobre la ovulación (56,338,364,437-439,664-666).

Distintos mecanismos han sido sugeridos para explicar la alta incidencia de esterilidad en hipotiroideas, entre las cuales se destacan alteraciones en los mecanismos periféricos de los estrógenos, hiperprolactinemia y alteraciones en la secreción del Gn-RH, que condicionan alteraciones en la pulsatilidad de la LH. (30,53,104,150,274,366,367,484,652,667-674)

Las pacientes, motivación de este estudio, presentaron remisión de los síntomas referidos en los motivos de consulta (MC), luego de restablecer los niveles plasmáticos de TSH y T_{4L}.

La variable **más objetiva**, fue el número de embarazos obtenidos (79,4%), que demuestran que una vez restablecido el equilibrio tiroideo la función ovárica se recuperaría.

Discriminando las pacientes de los tres grupos, según el motivo de consulta, 157 casos habían concurrido por “*deseos reproductivos*” (MC. 4), entre ellas se lograron 94 gestaciones: 45 pacientes eran del “*grupo sin patología, G-1*” y ocurrieron 23 gestaciones (51%); entre los 44 casos del “*grupo con patología, G-2*”, se lograron 17 embarazos (38,6%); y en el grupo “**grupo indefinidas, G-3**” se lograron 54 gestaciones (79,4%) en 68 pacientes.

La evaluación estadística de estas pacientes reveló diferencias significativas entre el “*grupo sin patología, G-1*” versus el “**grupo indefinidas, G-3**” y altamente significativas entre el “*grupo con patología, G-2*” versus el “**grupo indefinidas, G-3**” ($p < 0,001$).

En resumen, el ser humano interactúa con el ambioma de manera individual, siendo la respuesta Psico-Neuro-Inmuno-Endocrinológica la forma por la que adquiere un permanente estado de equilibrio adaptativo. Cuando las situaciones superan ese nivel de adaptación, ocasionan estados de “*estrés*” que modifican la respuesta adaptativa. Muchas veces esto ocasiona cambios cronobiológicos que son reversibles y no ocasionan alteraciones permanentes, pero frente a situaciones intensas o prolongadas, ocasionan una respuesta que activa las hormonas del estrés, fundamentalmente adrenales y secundariamente de la TSH.

Esta situación se verá agravada en un organismo con sobrepeso, ya que la sobreoferta de triglicéridos intraadipocitarios promueve efectos centrales entre los que se destaca la elevación de la TSH. Este aumento, se asocia al incremento de insulina y ambas influyen a nivel hipotálamo-hipofisario sobre la liberación de gonadotrofinas.

Como consecuencia, la LH incrementa su actividad en las primeras etapas de la foliculogénesis, ocasionando una primera alteración de la función ovárica que propicia un estado de hiperandrogenismo, ocasionando una alteración en la masa folicular semimadurante que modifica la esteroidogénesis y la foliculogénesis, clínicamente expresada por alteraciones menstruales en menos y esterilidad.

Conclusiones

Valores de TSH en el límite superior normal, modifican las gonadotropinas, prioritariamente la LH, afectando la esteroidogénesis y la foliculogénesis, con lo cual, también se altera la capacidad reproductiva.

La disfunción tiroidea se acompaña, por lo general, de un estado de hipofunción ovárica, alterando su esteroidogénesis y ocasionando el desarrollo de imágenes micropoliquísticas y edema estromal, objetivable por ecografía.

Los cambios ováricos: morfológicos y funcionales, son directamente proporcionales al tiempo que la disfunción tiroidea afectó la función ovárica.

La hipertrigliceridemia, y la hiperinsulinemia aumentan el nivel de tirotrófina, propiciando alteraciones en la morfología endometrial y ovárica.

La tiroiditis autoinmune sería la principal responsable del aumento de tirotrófina.

La ecografía tiroidea es un elemento fundamental para la detección precoz y seguimiento de las variaciones morfológicas de la glándula.

Al corregir la disfunción tiroidea, alcanzando valores normales medios en el nivel de TSH, se logra: remisión del edema ovárico, involución de las imágenes micropoliquísticas, logrando un aumento significativo en el número de embarazos.

Bibliografía

1. Duntas, LH. *Thyroid function in aging: a discerning approach*. Rejuvenation Res. 2018; 21:22-8.
2. Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G. *Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease*. Eur J Intern Med. 2017; 38:17-24.
3. Montoya-Morales DS, de los Angeles Tapia-Gonzalez M, Alamilla-Lugo L, Sosa-Caballero A, Muñoz-Solís A, Jiménez-Sánchez M. *Alterations of the thyroid function in patients with morbid obesity*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53(Suppl 1):S18-22.
4. Decandia, F. *Risk factors for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism*. Ir J Med Sci. 2018; 187:39-43.
5. De Miranda EJ, Bittencourt MS, Staniak HL, Sharovsky R, Pereira AC, et al. *Thyrotropin and free thyroxine levels and coronary artery disease: cross-sectional analysis of the Brazilian longitudinal study of adult health (ELISA-Brasil)*. Braz J Med Biol Res. 2018; 51:e7196.
6. Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, Thyroid Studies Collaboration, et al. *Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and risk of atrial fibrillation*. Circulation. 2017; 136:2100-16.
7. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP and for the Thyroid Studies Collaboration Study Group. *Thyroid function within the reference range and the risk of stroke: an individual participant data analysis*. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:4270-82.
8. Schneider C, Feller M, Bauer DC, Collet TH, da Costa BR, et al. *Initial evaluation of thyroid dysfunction – Are simultaneous TSH and fT4 tests necessary?* Plos One. 2018; 13:e0196631.
9. Amouzegar A, Ghaemmaghami Z, Beigy M, Gharibzadeh S, Mehran L, Tohidi M, Azziz F. *Natural course of euthyroidism and clues for early diagnosis of thyroid dysfunction: Tehran thyroid study*. Thyroid. 2017; 27:616-25.
10. Galton, VA. *The ups and Downs of the thyroxine pro-hormone hypothesis*. Moll Cell Endocrinol. 2017; 458:105-11.
11. Gill J, Barakauskas VE, Thomas D, Rodriguez-Capote K, Higgins T, et al. *Evaluation of thyroid test utilization through analysis of population-level data*. Clin Chem Lab Med. 2017; 55:1898-1906.
12. Cooper DS, Anton B. *The decade in clinical thyroid disease: An analysis of published literature*. Thyroid. 2016; 26:993-1003.
13. Faix JD, Miller WG. *Progress in standardizing and harmonizing thyroid function test*. Am J Clin Nutr. 2016; 104(Suppl):913S-7.
14. Fröhlich E, Wahl R. *MECHANISMS ENDOCRINOLOGY: Impact of isolated TSH levels in and out of normal range on different tissues*. Eur J Endocrinol. 2016; 174:R29-41.
15. Thienpont LM, Faix JD, Beastall G. *Standardization of free thyroxine and harmonization of thyrotropin measurements: a request for input from Endocrinologists and other Physicians*. Thyroid. 2015; 25:1379-80.
16. Vesper HW, Myers GL, Miller WG. *Current practices and challenges in the standardization and harmonization of clinical laboratory tests*. Am J Clin Nutr. 2016; 104(Suppl):907S–12.
17. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Van Houcke S, Das B, Faix JD, et al. *A progress report of the IFCC Committee for standardization of thyroid function tests*. Eur Thyroid J. 2017; 3:109-16.
18. Biondi, B. *The normal thyrotropin reference range: what has changed in the last decades?* J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3584-7.
19. Cho, MK. *Thyroid dysfunction and subfertility*. Clin Exp Reprod Med. 2015; 42:131-5.

20. Mansourian, AR. *Female reproduction physiology adversely manipulated by thyroid disorders: a review of literature*. Pak J Biol Sci. 2013; 16:112-20.
21. Orouji-Jokar Y, Fourman LT, Lee H, Mentzinger K, Fazeli PK. *Higher TSH levels within the normal range are associated with unexplained infertility*. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:632-9.
22. Akram FH, Johansson B, Möllerström G, Landgren BM, Stravreus-Evers A, Skjoldebrand-Sparre L. *Incidence of subclinical hypothyroidism and hypothyroidism in early pregnancy*. J Womens Health. (Larchmt) 2017; 26:1231-5.
23. Mehran L, Amouzegar A, Rahimabad PK, Tohidi M, Tahmasebinejad Z, Azizi F. *Thyroid function and metabolic syndrome: a population based thyroid study*. Horm Metab Res. 2017; 49:192-200.
24. Springer D, Jiskra JP, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. *Thyroid in pregnancy: from physiology to screening*. Crit Rev Clin Lab Sci. 2017; 54:102-16.
25. Seungdamrong, A. *The impact and management of subclinical hypothyroidism for improving reproductive outcomes such as fertility and miscarriage*. Semin Reprod Med. 2016; 34:331-6.
26. Walsh, JP. *Managing thyroid disease in general practice*. Med J Aust. 2016; 205:179-84.
27. Blumenthal NJ, Byth K, Eastman CJ. *Prevalence of thyroid dysfunction and thyroid antibodies in a private obstetrical practice in Sydney*. Austr N Z J Obstet Gynaecol. 2016; 56:307-11.
28. Gronier H, Sonigo C, Jacquesson L. *Impact of thyroid function on fertility*. Gynecol Obstet Fertil. 2015; 43:225-33.
29. Kim EY, Kim SH, Rhee SJ, Huh I, Ha K, et al. *Relationship between thyroid-stimulating hormone levels and risk of depression among the general population with normal free T4 levels*. Psychoneuroendocrinology. 2015; 58:114-9.
30. Medenica S, Nedeljkovic O, Radojevic N, Stojkovic M, Trbojevic B, Pajovic B. *Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19:977-87.
31. ASRM, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline*. Fertil Steril. 2015; 104:545-53.
32. Benvenga S, Di Bari F, Granese R, Borrielli I, Giorgianni G, et al. *Circulating thyrotropin is upregulated by estradiol*. J Clin Transl Endocrinol. 2018; 11:11-7.
33. De Vincentis S, Monzani ML, Brigante G. *Crosstalk between gonadotropins and thyroid axis*. Minerva Ginecol. 2018; 70:609-20.
34. Bengenga S, Di Bari F, Granese R, Antonelli A. *Serum thyrotropin and phase of the menstrual cycle*. Front Endocrinol. (Lausanne) 2017; 8:250.
35. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. *Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis*. Compr Physiol. 2016; 6:1387-428.
36. Weghofer A, Barad DH, Darmon S, Kushnir VA, Gleicher N. *What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity?* Reprod Biol Endocrinol. 2016; 14:26.
37. Kuroka K, Uchida T, Nagai S, Ozaki R, Yamaguchi T, et al. *Elevated serum thyroid-stimulating hormone is associated with decreased anti-Müllerian hormone in infertile women of reproductive age*. Asist Reprod Genet .2015; 32:243-7.
38. Medici M, Visser WE, Visser TJ, Peeters, RP. *Genetic determination of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: where do we stand?* Endocr Rev. 2015; 36:214-44.
39. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, et al. *Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction*. Hum Reprod Update. 2015; 21:378-87.
40. Steptoe PC, Edwards RG. *Birth after the reimplantation of a human embryo*. Lancet. 1978; 12:2(8085):366.

41. Figueroa Casas, P. *ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA*. C.A.B.A., República Argentina : Editorial Médica Panamericana, 1981.
42. Bédécarrats, GY. *Control of the reproductive axis: balancing act between stimulatory and inhibitory inputs*. *Polvt Sci*. 2015; 94:810-5.
43. Plant, T. *The hypothalamo-pituitary-gonadal axis*. *J Endocrinol*. 2015; 226:T41-54.
44. Jasienska G, Bribiescas RG, Furberg AS, Helle D, Nuñez-de la Mora A. *Human reproduction and health: an evolutionary perspective*. *Lancet*. 2017; 390:510-20.
45. Cicatiello AG, Girolamo DD, Dentice M. *Metabolic effect of the intracellular regulation of thyroid hormone: old players, new concepts*. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2018; 9:474.
46. Bargi-Souza P, Goulart-Silva F, Nunes MT. *Novel aspects of T3 actions on GH and TSH synthesis and secretion: physiological implications*. *J Mol Endocrinol*. 2017; 59:R167-78.
47. Taylor E, Heyland A. *Evolution of thyroid hormone signaling in animals: Non-genomic and genomic modes of action*. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 459:14-20.
48. Murray PG, Higham CE, Clayton PE. *The hypothalamo–GH axis: the past 60 years*. *J Endocrinol*. 2015; 226:T123-40.
49. Jonklaas, J. *Persistent hypothyroidism symptoms in a patient with a normal thyrotropin level*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24:356-63.
50. Remazani Tehrani F, Bahri Khomami M, Amouzegar A, Azizi F. *Thyroperoxidase antibodies and polycystic ovarian morphologic*. *Int. J. Gynaecol Obstet*. 2016; 134:197-201.
51. Fürer D, Brix K, Biebermann N. *Understanding the healthy thyroid state in 2015*. *Eur Thyroid J*. 2015; 4(Suppl 1):1-8.
52. Gaberšček S, Zaletel K, Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. *Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome*. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172:R9-21.
53. LeFevre, M. *Screening for thyroid dysfunction: U.S. preventive services task force recommendation statement free*. *Ann Int Med*. 2015; 162:641-50.
54. McNeil AR, Stanford PE. *Reporting thyroid function tests in pregnancy*. *Clin Biochem Rev*. 2015; 36:109-26.
55. van der Spek A, Fillers E, Boelen A. *Thyroid hormone metabolism in innate immune cells*. *J Endocrinol*. 2017; 232:R67-81.
56. Hadlow NC, Rothacker KM, Wardrop R, Brown SJ, Lim EM, Walsh JP. *The relationship between thyrotropin and free tiroxine in a large population is complex and nonlinear and differs by age and sex*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:2936-43.
57. Quintanar JL, Guzmán-Soto I. *Hypothalamic neurohormones and immune responses*. *Front Integr Neurosci*. 2013; 7:56.
58. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, et al. *Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-Based cohort*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:1554-62.
59. Brent, GA. *Mechanisms of thyroid hormone action*. *J Clin Invest*. 2012; 122:3035-43.
60. Stavreus Evers, A. *Paracrine interactions of thyroid hormones and thyroid stimulation hormone in the female reproductive tract have an Impact on female fertility*. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2012; 3:50.
61. Zimmermann M, Boelaert K. *Iodine deficiency and thyroid disorders*. *Lancet Diab Endocr*. 2015; 3:286-95.
62. Caballero, L. *Contenido de yodo en agua y desordenes por deficiencia de yodo*. *Portales Médicos*. [En línea] 2011. Consultado: Diciembre de 2018: Disponible en: <https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/2991/1/Contenido-de-yodo-en-agua-y-desordenes-por-deficiencia-de-yodo.html>.
63. Abdalla SM, Bianco AC. *Defending plasma triiodothyronine is a biological priority*. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2014; 81:633-41.

64. Schroeder AC, Privalsky ML. *Thyroid hormone, triiodothyronine and tiroxine, in the brain*. Front Endocr. (Lausanne) 2014; 5:40.
65. Davis PJ, Leonard JL, Lin HY, Leinung M, Mousa SA. *Molecular Basis of Nongenomic Actions of Thyroid Hormone*. Vitam Horm. 2018; 106:67-96.
66. López-Navarro E, Ortega FJ, Francisco-Busquets E, Sabater-Masdeu M, Alvarez-Castaño E, et al. *Thyroid hormone receptors are differentially expressed in granulosa and cervical cells of infertile women*. Thyroid. 2016; 26:466-73.
67. Richardson SJ, Wijayagunaratne RC, D'Souza DG, et al. *Transport of thyroid hormones via the choroid plexus into the brain: The roles of transthyretin and thyroid hormone transmembrane transporters*. Front Neurosci. 2015; 9:66.
68. Szkudlinski, MW. *New frontier in glycoprotein hormones and their receptors structure-function*. Front Endocrinol. (Lausanne) 2015; 6:155.
69. Schweizer U, Johannes J, Bayer D, Braun D. *Structure and function of thyroid hormone plasma membrane transporters*. Eur Thyroid J. 2014; 3:143-53.
70. Troppmann B, Kleinau G, Krause G, Gromoll J. *Structural and functional plasticity of the luteinizing hormone/Choriogonadotrophin receptor*. Hum Reprod Update. 2013; 19:583-602.
71. Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. *Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns*. Mol Endocrinol. 2011; 25:1-14.
72. Mullur R, Liu Y-Y, Brent GA. *Thyroid hormone regulation of metabolism*. Physiol Rev. 2014; 94:355-82.
73. Dentice M, Marsili A, Zavacki AM, Larsen PR, Salvatore D. *The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation*. Biochim Biophys Acta. 2013; 1830:3937-45.
74. Reed Larsen P, Zavacki AM. *Role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormonal action*. Eur Thyroid J. 2013; 1:232-42.
75. Tabatabaie V, Surks MI. *The aging thyroid*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013; 20:455-9.
76. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan CM. *Clinical review: A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range*. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3562-71.
77. Thienpont LM, Van Uytfaange K, Poppe K, Velkeniers B. *Determination of free thyroid hormones*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27:689-700.
78. Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ. *Age- and gender-specific thyrotropin reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS)*. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:1147-53.
79. McAninch E, Bianco AC. *Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism*. Ann NY Acad Sci. 2014; 1311:77-87.
80. de Moura Souza A, Sichieri R. *Association between serum thyrotropin concentration within the normal range and adiposity*. Eur J Endocrinol. 2011; 165:11-5.
81. Chaker L, Korevaar TI, Medici M, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. *Thyroid function characteristics and determinants: the Rotterdam study*. Thyroid. 2016; 26:1195-204.
82. Chaker L, Baumgartner Ch, den Elzen WP, Arfan Ikram M, Blum MR, and the Thyroid Studies Collaboration, et al. *Review: Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: an individual participant data analysis*. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:2181-91.
83. Refetoff S, Bassett JH, Beck-Peccoz P, Bernal J, Brent G, et al. *Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and Metabolism*. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:768-70.
84. Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. *Nongenomic actions of thyroid hormone*. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12:111-21.

85. Kalyanaraman H, Schwappacher R, Joshua J, Zhuang S, Scott BT, et al. *Nongenomic thyroid hormone signaling occurs through a plasma membrane-localized receptor*. *Sci Signal*. 2014; 7(326):ra48.
86. Osmak-Tizon L, Poussier M, Cottin Y, Rochette L. *Non-Genomic actions of thyroid hormones: molecular aspect*. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014; 107:207-11.
87. Taylor PN, Porcu E, Chew S. *Whole-genome sequence-based analysis of thyroid function*. *Nat Commun*. 2015; 6:5681.
88. Hammes SR, Davis PJ. *Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015; 29:581-93.
89. Perrotta C, Buldorini M, Assi E, Cazzato D, De Palma C, Clementi E, Cervia D. *The thyroid hormone triiodothyronine controls macrophage maturation and functions: protective role during inflammation*. *Amer J Pathol*. 2014; 184:230-47.
90. Takeshige K, Sekido T, Kitahara J, Ohkubo Y, Hiwatashi D, et al. *Cytosolic T3-binding protein modulates dynamic alteration of T3-mediated gene expression in cells*. *Endocr J*. 2014; 61:561-70.
91. Fonseca TL, Correa-Medina M, Campos MP, Wittmann G, Werneck-de-Castro JP, et al. *Coordination of hypothalamic and pituitary triiodothyronine production regulates thyrotropin expression*. *J Clin Invest*. 2013; 123:1492-500.
92. Zhang C, Guo L, Zhu B, Feng Y, Yu S, An N, Wang X. *Effects of 3, 5, 3'-triiodothyronine (t3) and follicle stimulating hormone on apoptosis and proliferation of rat ovarian granulosa cells*. *Chin J Physiol*. 2013; 56:298-305.
93. Rettberg JR, Yaob J, Diaz Brintona R. *Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body*. *Front Neuroendocrinol*. 2014; 35:8-30.
94. Burns KA, Korach KS. *Estrogen receptors and human disease: an update*. *Arch Toxicol*. 2012; 86:1491-1504.
95. Gillies GE, McArthur S. *Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines*. *Pharmacol Rev*. 2010; 62:155-98.
96. Thomas MP, Potter BV. *The structural biology of oestrogen metabolism*. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013; 137:27-49.
97. Stocco, C. *Tissue physiology and pathology of aromatase*. *Steroids* 2012; 77:27-35.
98. Catenaccio E, Mu W, Lipton ML. *Estrogen- and progesterone-mediated structural neuroplasticity in women: evidence from neuroimaging*. *Brain Struct Funct*. 2016; 221:3845-67.
99. Préau L, Fini JB, Morvan-Dubois G, Demeneix B. *Thyroid hormone signaling during early neurogenesis and its significance as a vulnerable window for endocrine disruption*. *Biochim Biophys Acta*. 2015; (1849):112-21.
100. Ruigrok AN, Salimi-Khorshidi G, Lai MC, Baron-Cohen S, Lombardo MV, et al. *A meta-analysis of sex differences in human brain structure*. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 39:34-50.
101. Srivastava DP, Woolfrey KM, Penzes P. *Insights into rapid modulation of neuroplasticity by brain estrogens*. *Pharmacol Rev*. 2013; 65:1318-50.
102. Warner A, Mittag J. *Thyroid hormone and the central control of hemostasis*. *J Mol Endocrinol*. 2012; 49:R29-35.
103. Lopez M, Alvarez CV, Nogueiras R, Dieguez C. *Energy balance regulation by thyroid hormones at central level*. *Trends Mol Med*. 2013; 19:418–27.
104. Alkemade, A. *Thyroid hormone and the developing hypothalamus*. *Front Neuroanat*. 2015; 9:15-24.
105. Joseph-Bravo P, Jaimes-Hoy L, Uribe RM, Charli JL. *60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: TRH, the first hypophysiotropic releasing hormone isolated: control of the pituitary–thyroid axis*. *J Endocrinol*. 2015; 227:X3.
106. Fekete C, Lechan RM. *Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions*. *Endocr Rev*. 2014; 35:159-94.

107. Morte B, Bernal J. *Thyroid hormone action: astrocyte–neuron communication*. Front Endocrinol. (Lausanne) 2014; 5:82.
108. Wirth EK, Schweizer V, Kohrle J. *Transport of thyroid hormone in brain*. Front Endocrinol. (Lausanne) 2014; 5:98.
109. Carreon-Rodriguez A, Pérez Martínez L. *El papel de los receptores de hormonas tiroideas en el desarrollo del sistema nervioso*. Neurobiología. 2016; 7:101016.
110. Barrett LF, Simmons WK. *Interoceptive predictions in the brain*. Nat Rev Neurosci. 2015; 16:419-29.
111. Finlay BL, Uchiyama R. *Developmental mechanism channeling cortical evolution*. Trends Neurosci. 2015; 38:69-76.
112. Anderson ML, Finlay BL. *Allocating structure to function: the strong links between neuroplasticity and natural selection*. Front Hum Neurosci. 2014; 7:918.
113. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. *Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development*. Hum Reprod Update. 2014; 20:884-904.
114. Johnston JD, Skene DJ. *60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Regulation of mammalian neuroendocrine physiology and rhythms by melatonin*. J Endocrinol. 2015; 226:T187-98.
115. Stevenson EL, Corella KM, Chung WC. *Ontogenesis of gonadotropin-releasing hormone neurons: a model for hypothalamic neuroendocrine cell development*. Front Endocrinol. (Lausanne) 2013; 4:89.
116. Maywood ES, Chesham JE, O'Brien JA, Hastings MH. *A diversity of paracrine signals sustains molecular circadian cycling in suprachiasmatic nucleus circuits*. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108:14306-11.
117. Cardinali DP, Cano P, Jiménez-Ortega V, Esquifino AI. *Metatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutical implications*. Neuroendocrinology. 2011; 93:133-42.
118. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. *Melatonin-a pleiotropic, orchestrating regulator molecule*. Prog Neurobiol. 2011; 93:350-84.
119. Hoermann R, Midgley JE, Giacobino A, Eckl WA, Wahl HG, Dietrich JW, Larisch R. *Homeostatic equilibria between free thyroid hormones and pituitary thyrotropin are modulated by various influences including age, body mass index and treatment*. Clin Endocrinol. (Oxf) 2014; 81:907-15.
120. Kok P, Bains LJ, van Mourik T, Norris DG, de Lange FP. *Selective activation of the deep layers of the human primary visual cortex by top-down feedback*. Curr Biol. 2016; 26:371–6.
121. McGinnis GR, Young ME. *Circadian regulation of metabolic homeostasis: causes and consequences*. Nat Sci Sleep. 2016; 8:163-80.
122. Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL. *Circadian and circannual rhythms in thyroid hormones: determining the thyrotropin and free tiroxine. Reference intervals based upon time of day, age, and sex*. Thyroid. 2015; 25:954-6.
123. Howard, JD. *Identity-specific coding of future rewards in the human orbitofrontal cortex*. Proc Natl Acad Sci USA. 2015; 112:5195-200.
124. Kumar Jha P, Challet E, Kalsbeek A. *Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals*. Mol Cell Endocrinol. 2015; 418(Pt 1):74-88.
125. Watts, AG. *60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The structure of the neuroendocrine hypothalamus: the neuroanatomical legacy of Geoffrey Harris*. J Endocrinol. 2015; 226:T25-39.
126. Adamovich Y, Rousso-Noori L, Zwihaft Z, Neufeld-Cohen A, Golik M, et al. *Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides*. Cell Metab. 2014; 19:319-30.

127. Bailey S, Udoh U, Young M. *Circadian regulation of metabolism*. J Endocr. 2014; 222:R75-96.
128. Bailey M, Silver R. *Sex differences in circadian timing systems: implications for disease*. Front Neuroendocrinol. 2014; 35:111-39.
129. Dardente H, Hazlerigg DG, Ebling FJ. *Thyroid hormone and seasonal rhythmicity*. Front Endocrinol. (Lausanne) 2014; 5:19.
130. Karatsoreos IN, McEwn BC. *Timing is everything: a collection on how clocks affect resilience in biological systems*. F1000 Res. 2014; 3:273.
131. Scacchi-Bernasconi, PA. *Cronobiología y Síndrome Metabólico*. Rev SAEGRE 2014; XXI: 26-39.
132. Wood S, Loudon A. *Clock for all seasons: unwinding the roles and mechanisms of circadian and interval timers in the hypothalamus and pituitary*. J Endocrinol. 2014; 222:R39-59.
133. Ikegami K, Yoshimura T. *Seasonal time measurement during reproduction*. J Reprod Dev. 2013; 59:327-33.
134. Kuljis DA, Loh DH, Truong D, Vosko AM, Ong ML, et al. *Gonadal- and sex-chromosome-dependent sex differences in the circadian system*. Endocrinology. 2013; 154:1501-12.
135. Morin, LP. *Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system*. Exp Neurol. 2013; 243:4-20.
136. Olcese J, Lozier S, Paradise C. *Melatonin and the circadian timing of human parturition*. Reprod Sci. 2013, 20:168-74.
137. Dunn IC, Wilson PW, Shi Y, Burt DW, Loudon ASI, Sharp PJ. *Diurnal and photoperiodic changes in thyrotrophin-stimulating hormone B expression and associated regulation of deiodinase enzymes (DIO2, DIO3) in the female juvenile chicken hypothalamus*. J Neuroendocrinol. 2017; 29:e12554.
138. Chua EC, Shui G, Lee IT, Lau P, Tan LC, et al. *Extensive diversity in circadian regulation of plasma lipids and evidence for different circadian metabolic phenotypes in humans*. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110:14468-73.
139. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. *Metabolism and the circadian clock converge*. Physiol Rev. 2013; 93:107-35.
140. Williams WP 3rd, Kriegsfeld LJ. *Circadian control of neuroendocrine circuits regulating female reproductive function*. Front Endocrinol. (Lausanne) 2012; 3:60.
141. Chanes L, Feldman Varrett L. *Redefining the role of limbic areas in cortical processing*. Trends Cogn Sci. 2016; 20:96-106.
142. Kragel P, LaBar K. *Decoding the nature of emotion in the brain*. Trend Cogn Sci. 2016; 20:444-55.
143. Eberle AL, Selchow O, Thaler M, Zeidler D, Kirmse R. *Mission (im)possible - mapping the brain becomes a reality*. Microscopy. (Oxf) 2015; 64:45-55.
144. Clarkson J, Busby ER, Kirilov M, Schutz G, Sherwood NM, Herbison A. *Sexual differentiation of the brain requires perinatal kisspeptin-GnRH neuron signaling*. J Neurosci. 2014; 34:15297-305.
145. Glanowska KM, Burger LL, Moenter SM. *Development of Gn-RH secretion and pituitary response*. J Neurosci. 2014; 34:15060-9.
146. Kok P, de Lange FP. *Shape perception simultaneously up- and downregulates neural activity in the primary visual cortex*. Curr Biol. 2014; 24:1531-5.
147. Roth, L. *Evidence of GnRH antagonist escape in obese*. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:E871-5.
148. Toffoletto S, Lanzenberger R, Gingnell M, Sundstrom-Poromaa I, Comasco E. *Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review*. Psychoneuroendocrinology. 2014; 50:28-52.
149. Ullsperger M, Danielmeier C, Jocham G. *Neurophysiology of performance monitoring and adaptive behavior*. Physiol Rev. 2014; 94:35-79.

150. Karaka N, Akpak YK. *Thyroid disorders and fertility*. Int J Red Med Sci. 2015; 3:1299-1304.
151. Hummitzsch K, Irving-Rodgers HF, Hatzirodos N, Bonner W, Sabatier L, et al. *A new model of development of the mammalian ovary and follicles*. PloS One. 2013; 8:e55578.
152. Brown HM, Russell DL. *Blood and lymphatic vasculature in the ovary: development, function and disease*. Hum Reprod Update. 2014; 20:29-39.
153. Hummitzsch K, Anderson RA, Wilhelm D, Wu J, Telfer EE, et al. *Stem cells, progenitor cells, and lineage decisions in the ovary*. Endocr Rev. 2016; 36:65-91.
154. Virant-Klun, I. *Postnatal oogenesis in humans: a review of recent findings*. Stem Cells Cloning. 2015; 8:49-60.
155. Gheorghisan-Galateanu AA, Hinescu ME, Enciu AM. *Ovarian adult stem cells: hope or pitfall*. J Ovarian Res. 2014; 7:71.
156. Plasschaert RN, Bartolomei MS. *Genomic imprinting in development, growth, behavior and stem cells*. Development. 2014; 141:1805-13.
157. Dunlop CE, Telfer EE, Anderson RA. *Ovarian stem cells—potential roles in infertility treatment and fertility preservation*. Maturitas. 2013; 76:279-83.
158. Alviggi C, Conforti A, De Rosa P, Strina I, Palomba S, et al. *The distribution of stroma and antral follicles differs between insulin-resistance and hyperandrogenism-related Polycystic Ovarian Syndrome*. Front Endocrinol. (Lausanne) 2017; 8:117.
159. Dupont J, Scaramuzzi RJ, Reverchon M. *The effect of nutrition and metabolic status on the development of follicles, oocytes and embryos in ruminants*. Animal. 2014; 8:1031-44.
160. Dumesic DA, Meldrum DR, Katz-Jaffe MG, Krisher RL, Schoolcraft WB. *Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health*. Fertil Steril. 2015; 103:303-16.
161. Fruzzetti F, Campagna AM, Perini D, Carmina E. *Ovarian volume in normal and hyperandrogenic adolescent women*. Fertil Steril. 2015; 104:196-9.
162. Richards JS, Pangas SA. *The ovary: basic biology and clinical implications*. J Clin Investigation. 2010; 120:963-72.
163. Barakat R, Oakley O, Kim J, Ko CJ. *Extra-gonadal sites of estrogen biosynthesis and function*. BMB Rep. 2016; 49:488-96.
164. Micevych P, Christensen A. *Membrane-initiated estradiol actions mediate structural plasticity and reproduction*. Front Neuroendocrinol. 2012; 33:331-41.
165. Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BC. *Intraovarian control of early folliculogenesis*. Endocr Rev. 2015; 36:1-24.
166. Andrews MA, Schliep KC, Wactawski-Wende J, Stanford JB, Zarek SM, et al. *Dietary factors and luteal phase deficiency in healthy eumenorrheic women*. Hum Reprod. 2015; 30:1942-51.
167. Schliep KC, Mumford SL, Vladutiu CJ, Ahrens KA, Perkins NJ, et al. *Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study*. Epidemiology. 2015; 26:177-84.
168. Gamble K, Resuehr D, Hirschie Johnson C. *Shift work and circadian dysregulation of reproduction*. Front Endocrinol. (Lausanne) 2013; 4:92.
169. Hickok JR, Tischkau SA. *In vivo circadian rhythms in Gn-RH neurons*. Neuroendocrinology. 2010; 91:110-20.
170. Jarrin DC, McGrath JJ, Drake CL. *Beyond sleep duration: distinct sleep dimensions are associated with obesity in children and adolescent's*. Int J Obes. (Lond) 2013; 37:552-8.
171. Mong JA, Baker FC, Mahoney MM, Paul KN, Schwartz MD, Sembra K, Silver R. *Sleep, rhythms, and the endocrine brain: influence of sex and gonadal hormones*. J Neurosci. 2011; 31:16107-16.
172. Obregon, MJ. *Adipose tissues and thyroid hormones*. Front Physiol. 2014; 5479.

173. Harfmann BD, Schroder EA, Esser KA. *Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle*. J Biol Rhythms. 2015; 30:84-94.
174. Sharma S, Kavuru M. *Sleep and metabolism: an overview*. Int J Endocrinol. 2010; 2010:270832.
175. Celnikier, F. *La epigenética en el epicentro del pensamiento médico*. Rev SAEGRE 2011; XVII:23-34.
176. Lee, HS. *Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood*. Nutrients. 2015; 7:9492-507.
177. Sierra MI, Fernández AF, Fraga MF. *Epigenetics of Aging*. Curr Genomics. 2015; 16:435-40.
178. Juvenal, GJ. *Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos*. Rev Argent Endocrinol Metab. 2014; 51:66-74.
179. Kanherkar RR, Bhatia-Dey N, Csoka AB. *Epigenetics across the human lifespan*. Front Cell Dev Biol. 2014; 2:49.
180. Fusaro D, Grilli M. *Epigenética: el futuro es hoy*. Rev SAEGRE 2012; XIX:24-7.
181. Roberts JS, Dolinoy D, Tarini B. *Emerging issues in public health genomics*. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2014; 15:461-80.
182. Shaughnessy DT, McAllister K, Worth L, Haugen AC, Meyer JN, et al. *Mitochondria, energetics, epigenetics, and cellular responses to stress*. Environ Health Perspect. 2014; 122:1271-8.
183. Moguilevsky, JA. *Introducción a la Psicoimmunoneuroendocrinología. Fisiología Endócrina y de la Reproducción*. C.A.B.A., Argentina : Servicios Gráficos JAM, 2003.
184. Solomon GF, Moos RH. *Emotions, immunity, and disease: a speculative theoretical integration*. Arch Gen Psychiatry. 1964; 11:657-74.
185. Ader R, Cohen N, *Psychoneuroimmunology: conditioning and stress*. Ann Rev Psychol. 1993; 44:53-85.
186. O'Connor TG, Winter MA, Hunn J, Carnahan J, Pressman EK, et al. *Prenatal maternal anxiety predicts reduced adaptive immunity in infants*. Brain Behav Immun. 2013; 32:21-8.
187. Kennaway DJ, Boden MJ, Varcoe TJ. *Circadian rhythms and fertility*. Mol Cell Endocrinol. 2012; 349:56-61.
188. Hart, RJ. *Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics*. Physiol Rev. 2016; 96:873-909.
189. Saarimaki H, Gotsopoulos A, Jääskeläinen IP, Lampinen J, Viulleumier P, et al. *Discrete neural signatures of basic emotions*. Cereb Cortex. 2016; 26:2563-73.
190. McEwen BS, Gray JD, Nasca C. *60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Redefining neuroendocrinology: stress, sex and cognitive and emotional regulation*. J Endocrinol. 2015; 226:T67-83.
191. Sundstrom-Poromaa I, Gingnell M. *Menstrual cycle influence on cognitive function and emotion processing-from a reproductive perspective*. Front Neurosci. 2014; 8:380.
192. Hoermann R, Midgley JE, Larisch R, Dietrich JW. *Relational stability of thyroid hormones in euthyroid subjects and patients with autoimmune thyroid disease*. Eur Thyroid J. 2016; 5:171-9.
193. Gormack A, Peek J, Derraik J, Gluckman P, Young N, Cutfield W. *Many women undergoing fertility treatment make poor lifestyle choices that may affect treatment outcome*. Hum Reprod. 2015; 30:1617-24.
194. Schaller M, Murray DR, Bangerter A. *Implications of the behavioural immune system for social behaviour and human health in the modern world*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015; 370:20140105.
195. Selye, H. *A syndrome produced by diverse noxious agents*. Nature. 1936; 138:32.
196. Griffiths BB, Hunter RG. *Neuroepigenetics of stress*. Neuroscience. 2014; 275:420-35.

197. Szabo S, Tache Y, Somogyi A. *The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief "Letter" to the editor of nature*. J Stress. 2012; 15:472-8.
198. Marquez Lopez Mato A, Beretta P, Maresca T. *Estrés y resiliencia*. Rev SAEGRE 2015; XXII:14-29.
199. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. *The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors*. Pharmacol Rev. 2011; 63:182-217.
200. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, Nasca C. *Mechanisms of stress in the brain*. Nature Neurosci. 2015; 18:1353-63.
201. Holder MK, Blaustein JD. *Puberty and adolescence as a time of vulnerability to stressors that alter neurobehavioral processes*. Front Neuroendocrinol. 2014; 35:89-110.
202. Rudolph KD, Troop-Gordon W, Lambert SF, Natsuaki MN. *Long-term consequences of pubertal timing for youth depression: Identifying personal and contextual pathways of risk*. Dev Psychopathol. 2014; 26:1423-44.
203. Cólica, P. *Estrés. Lo que Usted querría preguntar y debe conocer*. Córdoba : Editorial Brujas, 2012.
204. Bunevicius A, Leserman J, Girdler SS. *Hypothalamic-Pituitary-Thyroid axis function in women with a menstrually related mood disorder: association with histories of sexual abuse*. Psychosom Med. 2012; 74:810-6.
205. Hernández MM, Benítez R, Medranda I, Pizarro C, Méndez MJ. *Variaciones fisiológicas normales del desarrollo puberal: edad del inicio puberal, edad de la menarquía y talla*. An Pediatr. (Barc) 2008; 69:147-53.
206. Radivojevic UD, Lazovic GB, Kravic-Stevovic TK, Puzigaca ZD, Canovic FM. *Differences in anthropometric and ultrasonographic parameters between adolescent girls with regular and irregular menstrual cycles*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014; 27:227-31.
207. Ibañez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Marcos MV. *Endocrinology and gynecology of girls and women with low birth weight*. Fetal Diagn Ther. 2014; 30:243-9.
208. Cawthorn WP, Scheller EL. *Editorial: bone marrow adipose tissue: formation, function, and impact on health and disease*. Front Endocrinol. (Lausanne) 2017; 8:112.
209. Cardoso RC, Puttabyatappa M, Padmanabhan V. *Steroidogenic versus metabolic programming of reproductive neuroendocrine, ovarian and metabolic dysfunctions*. Neuroendocrinology. 2015; 102:226-37.
210. Oosterman JE, Kalsbeek A, la Fleur SE, Belsham DD. *Impact of nutrients on circadian rhythmicity*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2015; 308:R337-50.
211. Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE. *The cell biology of fat expansion*. J Cell Biol. 2015; 208:501-12.
212. Comninou AN, Jayasena CN, Dhillo WS. *The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction*. Hum Reprod Update. 2014; 20:153-74.
213. Pinkney J, Streeter A, Hosking J, Mostazir M, et al. *Adiposity, chronic inflammation and the prepubertal decline of SHBG in children (Earlybird 58)*. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3224-32.
214. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. *Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 Diabetes Mellitus*. Endocr Rev. 2016; 37:278-316.
215. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. *Sex differences in human adipose tissues – the biology of pear shape*. Biol Sex Differ. 2012; 3:13.
216. Feliciano-Pereira P, Stanciola-Serrano HM, Queiroz-Carvalho G, Machado-Rocha Ribeiro S, Gouveia-Peluzio MC, et al. *Measurements of body fat distribution: assessment of collinearity with body mass, adiposity and height in female adolescents*. Rev Paul Pediatr. 2015; 33:63-71.

217. Crocker MK, Stern EA, Sedaka NM, Shomaker LB, Brady SM, et al. *Sexual dimorphisms in the associations of BMI and body fat with indices of pubertal development in girls and boys*. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:E1519-29.
218. de Ridder CM, Bruning PF, Zonderland ML, Thijssen JH, Bonfrer JM, et al. *Body fat mass, body fat distribution, and plasma hormones in early puberty in females*. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 70:888-93.
219. Fortunato RS, Ferreira ACF, Hecht F, Dupuy C, Carvalho DP. *Sexual dimorphism and thyroid dysfunction: a matter of oxidative stress?* J Endocrinol. 2014; 221:R31-40.
220. SAP. *Guía para la evaluación del crecimiento físico*. Buenos Aires : Sociedad Argentina de Pediatría, Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo, 2013.
221. White AU, Tchoukalova YD. *Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function*. Biochim Biophys Acta. 2014; 1842:377-92.
222. Harms M, Seale P. *Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential*. Nat Med. 2013; 19:1252-63.
223. Pérez-Mayorga, M. *El adipocito como órgano endócrino, implicancias fisiopatológicas y terapéuticas*. Rev Med. 2007; 15:225-42.
224. Duntas LH, Biondi B. *The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin*. Thyroid. 2013; 23:646-53.
225. Bétry C, Challan-Belval MA, Bernard A, Charrié A, Draï J, et al. *Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin*. Diabetes Metab. 2015; 41:248-51.
226. Gao Y, Li Z, Gabrielsen JS, Simcox JA, Lee SH, et al. *Adipocyte iron regulates leptin and food intake*. J Clin Invest. 2015; 125:3681-91.
227. Harris, RB. *Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism*. Biochim Biophys Acta. 2014; 1842:414-23.
228. Farooqi I, O'Rahilly S. *20 years of leptin: human disorders of leptin action*. J Endocr. 2014; 223:T63-70.
229. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, et al. *Leptin in human physiology and pathophysiology*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011; 301:E567-84.
230. Thornton J, Cheung C, Clifton D, Steiner R. *Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in ob/ob mice*. Endocrinology. 1997; 138:5063-6.
231. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, et al. *Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting*. Nature. 1996; 382:250-2.
232. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM, et al. *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature. 1994; 372(6505):425-32.
233. Aoki N, Kawamura M, Matsuda T. *Lactation-dependent down regulation of leptin production in mouse mammary gland*. Biochem Biophys Acta. 1999; 1427:298-306.
234. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, et al. *Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans*. Nat Med. 1997; 3:1029-33.
235. Bado A, Lévasscur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, et al. *The stomach is a source of leptin*. Nature. 1998; 394(6695):790-93.
236. Martínez-Ansó E, Lostao MP, Martínez JA. *Immunohistochemical localization of leptin in rat kidney*. Kidney Int. 1999; 55:1129-30.
237. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. *A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat*. Nature. 1998; 393(6686):684-8.
238. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. *Leptin gene expression in the brain and pituitary gland*. Endocrinology. 1999; 140:5995-8.

239. Kitawaky J, Koshiba H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. *Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle.* J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:1946-50.
240. Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbri A. *Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cell.* Endocrinology. 1999; 140:4939-47.
241. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, et al. *Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R.* Cell. 1995; 83:1263-71.
242. Ahima RS, Flier JS. *Leptin.* Annu Rev Physiol. 2000; 62:413-37.
243. Rosen ED, Spiegelman BM. *What we talk about when we talk about fat.* Cell. 2014; 156:20-44.
244. Wensveen FM, Valentic S, Sestan M, Turk Wensveen T, Polic B. *The "Big Bang" in obese fat: events initiating obesity induced adipose tissue inflammation.* Eur J of Immunol. 2015; 45:2446-56.
245. Fernandez-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martin-Romero C, Pérez-Pérez A, et al. *Role of leptin in the activation of immune cells.* Mediators Inflamm. 2010; 2010:568343.
246. Baroncini M, Jissendi P, Cateau-Jonard S, Dewailly D, Pruvo JP, Francke JP, Prevot V. *Sex steroid hormones-related structural plasticity in the human hypothalamus.* Neuroimage. 2010; 50:428-33.
247. Johnson, JV. *Obesity and infertility: the importance of ART policies and practice standards.* Fertil Steril. 2016; 105:602.
248. Fields H, Margolis E. *Understanding opioid reward.* Trends Neurosc. 2015; 38:217-25.
249. Heppner KM, Tong J. *Mechanisms in endocrinology: regulation of glucose metabolism by the ghrelin system: multiple players and multiple actions.* Eur J Endocrinol. 2014; 171:R21-32.
250. Shaw ND, Butler JP, McKinney SM, Nelson SA, Ellenbogen JM, Hall JE. *Insights into puberty: the relationship between sleep stages and pulsatile LH secretion.* J Clin Endocr Metab. 2012; 97:E2055-62.
251. Messini CI, Dafopoulos K, Chalvatzas N, Georgoulas P, Messinis IE. *Effect of ghrelin on gonadotrophin secretion in women during the menstrual cycle.* Human Reprod. 2009; 24:976-81.
252. Wauters M, Considine M, Van Gaal L. *Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator.* Eur J Endocrinol. 2000; 143:293-311.
253. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. *Obesity and Reproductive Function.* Obstet Gynecol Clin North Am. 2012; 39:479-93.
254. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Missmer SA, Rosner B, Chavarro JE. *Association of fecundity with changes in adult female weight.* Obstet Gynecol. 2015; 126:850-8.
255. LeGates TA, LeGates TA, Hattar S. *Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect.* Nat Rev Neurosci. 2014; 15:443-54.
256. Marcheva B, Ramsey KM, Peek CB, Affinati A, Maury E, Bass J. *Circadian clocks and metabolism.* Handb Exp Pharmacol. 2013; 217:127-55.
257. Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. *Melatonin and pancreatic islets: Interrelationships between melatonin, insulin and glucagon.* Int J Mol Sci. 2013; 14:6981-7015.
258. Froy, O. *Circadian rhythms and obesity in mammals.* ISRN Obes. 2012; 437198.
259. Morris C, Aeschbach D, Scheer FA. *Circadian system, sleep and endocrinology.* Moll Cell Endocrinol. 2012; 349:91-104.
260. Sliwowska, J. *Insulin: its role in the central control of reproduction.* Physiol Behav. 2014; 133C:197-206.
261. Dupont J, Scaramuzzi RJ. *Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle.* Biochem J. 2016; 473:1483-501.

262. Diamanti-Kandarakis E, Chatzigeorgiou A, Papageorgiou E, Koundouras D, Koutsilieris M. *Advanced glycation end-products and insulin signaling in granulosa cel.* Exp Biol Med. (Maywood) 2016; 241:1438-45.
263. Al-Safi ZA, Roth L, Chosich J, Bradford A, Polotsky A, Santoro N. *Elevated insulin in obese women relates to low endogenous LH.* Obstet Gynecol. 2014; 123:95.
264. Hojlund, K. *Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance.* Dan Med J. 2014; 61:B4890.
265. Ghasemi R, Haeri A, Dargahi L, Mohamed Z, Ahmadiani A. *Insulin in the brain: sources, localization and functions.* Mol Neurobiol. 2013; 47:145-71.
266. Tolson K, Chappell P. *The changes they are a-timed: metabolism, endogenous clocks, and the timing of puberty.* Front Endocrinol. 2012; 3:45.
267. Brenta, G. *Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction?* J Thyroid Res. 2011; 2011:152850.
268. Colrain I, Baker F. *Changes in sleep as a function of adolescent development.* Neuropsychol Rev. 2011; 21:5-21.
269. Balbo M, Leproult R, Van Cauter E. *Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity.* Int J Endocrinol. 2010; 759234.
270. Ebling, FJ. *Photoperiodic regulation of puberty in seasonal species.* Mol Cell Endocrinol. 2010; 324:95-101.
271. Hill JW, Elias CF, Fukuda M, Williams KW, Berglund ED, et al. *Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility.* Cell Metab. 2010; 11:286-97.
272. Chiu SL, Cline HT. *Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function.* Neural Dev. 2010; 5:7.
273. Comitato R, Saba A, Turrini A, Arganini C, Virgili F. *Sex hormones and macronutrient metabolism.* Crit Rev Food Sci Nutr. 2015; 55:227-41.
274. Weghofer A, Kim A, Barad DH, Gleicher N. *Age at menarche: a predictor of diminished ovarian function?* Fertil Steril. 2013; 100:1039-43.
275. Shrestha A, Olsen J, Ramlau-Hansen CH, Hammer Bech B, Nohr EA. *Obesity and age at menarche.* Fertil Steril. 2011; 95:2732-4.
276. Lindhardt JM, Hagen CP, Mieritz MG, Wolthers OD, Heuck C, Petersen JH, Juul A. *Pubertal progression and reproductive hormones in healthy girls with transient thelarche.* J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:1001-8.
277. Liimatta J, Utrianen P, Voutilainen R, Jääskeläinen J. *Girls with history of premature adrenarche have advanced growth and pubertal development at the age of 12 years.* Front Endocrinol. (Lausanne) 2017; 8:291.
278. Spiga F, Walker J, Gupta R, Terry J, Lightman S. *Glucocorticoid dynamics: insights from mathematical, experimental and clinical studies.* J Endocr. 2015; 226:T55-66.
279. Handa RJ, Weiser MJ. *Gonadal steroid hormones and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis.* Front Neuroendocrinol. 2014; 35:197-220.
280. Mäntyselkä A, Jääskeläinen J, Linde V, Viitasalo A, Tompuri T, Voutilainen R, Lakka TA. *The presentation of adrenarche is sexually dimorphic and modified by body adiposity.* J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3889-94.
281. Eddy JL, Krukowski K, Janusek L, Mathews HL. *Glucocorticoids regulate natural killer cell function epigenetically.* Cell Immunol. 2014; 290:120-30.
282. Alvergne A, Höggvist Tabor V. *Is female health cyclical? Evolutionary perspectives on menstruation.* Trends Ecol Evol. 2018; 33:399-414.
283. James E, Wood CL, Naur H, Williams TC. *Preterm birth and the timing of puberty: a systematic review.* BMC Pediatr. 2018; 18:3.
284. Hoyt LT, Falconi AM. *Puberty and perimenopause: reproductive transitions and their implications for women's health.* Soc Sci Med. 2015; 132:103-12.
285. Barra R, Cruz G, Mayerhofen A, Paredes A, Lara HE. *Maternal sympathetic stress impairs follicular development and puberty of the offspring.* Reproduction. 2014; 148:137-45.

286. Menzies L, Goddings AL, Whitaker KJ, Blakemore SJ, Vinerb RM. *The effects of puberty on white matter development in boys*. Dev Cogn Neurosci. 2015; 11:116-28.
287. Suder A, Plonka M, Jagielski P, Piorecka B, Glodzik J. *Physiological and environmental factors associated with central fat distribution in pubertal girls*. J Physiol Pharmacol. 2015; 66:463-70.
288. Jang J, Kim Y, Shin J, Lee SA, Choi Y, Park EC. *Association between thyroid hormones and the component of metabolic syndrome*. BMC Endocr Disord. 2018; 18:28.
289. Kim JY, Tfayli H, Michaliszyn S, Lee S. *Distinguishing characteristics of metabolically healthy versus metabolically unhealthy obese adolescent with PCOS*. Fertil Steril. 2016; 105:1603-11.
290. Crujeiras AB, Casanueva FF. *Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge*. Hum Reprod Update. 2015; 21:249-61.
291. Maybin JA, Critchley HOD. *Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond*. Hum Reprod Update. 2015; 21:748-61.
292. Ozanne, SE. *Epigenetic signatures of obesity*. N Engl J Med. 2015; 372:973-4.
293. Yang L, Colditz GA. *Prevalence of overweight and obesity in the United States, 2007–2012*. JAMA Intern Med. 2015; 175:1412-3.
294. Muscogiuri G, Sorice GP, Mezza T, Prioletta A, Lassandro AP, et al. *High-normal TSH values in obesity: is it insulin resistance or adipose tissue's guilt?* Obesity. (Silver Spring) 2013; 21:101-6.
295. Karavani G, Strich D, Edri S, Gillis D. *Increases in thyrotropin within the near-normal range are associated with increased triiodothyronine but not increased thyroxine in the pediatric age group*. J Clin Endocr Metab. 2014; 99:E1471-5.
296. Marwaha RK, Tandon N, Desai AK, Kanwar R, Sastry A, et al. *The evolution of thyroid function with puberty*. Clin Endocrinol. (Oxf) 2012; 76:899-904.
297. Pacifico L, Anania C, Ferraro F, Andreoli GM, Chiesa C. *Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity*. Clin Chim Acta. 2012; 413:396-405.
298. Biondi, B. *Thyroid and obesity: an intriguing relationship*. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:3614-17.
299. Ma Y, Andrisse S, Chen Y, Childress S, Xue P, et al. *Androgen receptor in the ovary theca cells plays a critical role in androgen-induced reproductive dysfunction*. Endocrinology. 2017; 158:98-108.
300. Roelfsema F, Pijl H, Kok P, Endert E, Fliers E, et al. *Thyrotropin secretion in healthy subjects is robust and independent of age and gender, and only weakly dependent on B.M.I.* J Clin Endocrinol Metab. 2018; 99:570-8.
301. Santini, F. *Mechanisms in endocrinology: the cross talk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration on in jealth and disease*. Eur J Endocrinol. 2014; 171:R137-52.
302. Walters, KA. *Role of Androgen in normal and pathological ovarian function*. Reproduction. 2015; 149:R193-218.
303. Bulun, SE. *Aromatase and estrogen receptor Alpha deficiency*. Fertil Steril. 2014; 101:323-9.
304. Beltramo M, Dardente H, Cayla X, Caraty A. *Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin*. Mol Cell Endocrinol. 2014; 382:387-99.
305. D'Adamo E, De Leonibus C, Giannini C, Corazzini V, De Remigis A, et al. *Thyroid dysfunction in obese pre-pubertal children: oxidative stress as a potential pathogenetic mechanism*. Free Radic Res. 2012; 46:303-9.
306. Wong, AP. *Estimating volumes of the pituitary gland from T1-weighted magnetic-resonance images: effects of age, puberty, testosterone, and estradiol*. Neuroimage. 2014; 94:216-21.
307. Das N, Kumar TR. *Molecular regulation of follicle-stimulating hormone synthesis, secretion and action*. J Mol Endocrinol. 2018; 60:R131-55.

308. Simoni M, Casarini L. *Mechanisms in endocrinology: Genetics of FSH action: a 2014-and-beyond view*. Eur J Endocrinol. 2014; 170:R91-107.
309. Vega M, Zarek S. *Gonadotropin surge-inhibiting/attenuating factors: a review of current evidence, potencial applications, and future direct for research*. Mol Reprod Dev. 2015; 82:2-16.
310. Lynch KE, Mumford SL, Schliep KC, Whitcomb BW, Zarek SM, et al. *Assessment of anovulation in eumenorrheic women: comparison of ovulation detection algorithms*. Fertil Steril. 2014; 102:511-8.
311. Breen SM, Andric N, Ping T, Xie F, Offermans S, Gossen JA, Ascoli M. *Ovulation involves the LH-dependent activation of G(q/11) in granulosa cells*. Mol Endocrinol. 2013; 27:1483-91.
312. Cahoreau C, Klett D, Combarnous Y. *Structure-function relationships of glucoprotein hormone and their subunits' ancestors*. Front Endocrinol. (Lausanne) 2015; 6:26.
313. Jiang X, Dias JA, He X. *Structural biology of glycoprotein hormones and their receptors: insights to signaling*. Molec Cell Endocrinol. 2014; 382:424-51.
314. Fu J, Refetoff S, Dumitrescu AM. *Inherited defects of thyroid hormone-cell-membrane transport: review of recent findings*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013; 20:434-40.
315. Saenz de Miera C, Hanon EA, Dardente H, Birnie M, Simonneaux V, et al. *Circannual variation in thyroid hormone deiodinases in a short-day breeder*. J Neuroendocrinol. 2013; 25:412-21.
316. Dittrich R, Beckmann MW, Oppelt PG, Hoffmann I, Lotz L, Kuwert T, Mueller A. *Thyroid hormone receptors and reproduction*. J Reprod Immunol. 2011; 90:58-66.
317. Plateroti M, Bernal J, Refetoff S, Sachs L. *Thyroid hormones and their receptors: from development to disease*. J Thyroid Res. 2011; 2011:284737.
318. Fritz MA, Speroff L. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad, 8° Edición*. Philadelphia, USA : Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
319. Monteleone P, Faviana P, Artini PG. *Thyroid peroxidase identified in human granulosa cells: another piece to the thyroid-ovary puzzle?* Gynecol Endocrinol. 2017; 33:574-6.
320. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. *The ageing ovary and uterus: new biological insights*. Hum Reprod Update. 2013; 19:67-83.
321. Chappel SC, Howles C. *Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process*. Hum Reprod. 1991; 6:1206-12.
322. Boots CE, Jungheim ES. *Inflammation and human ovarian follicular dynamics*. Semin Reprod Med. 2015; 33:270-5.
323. Baravalle M, Stassi A, Velazquez M. *Altered expression of pro-inflammatory cytokines in ovarian follicles of cows with cystic ovarian disease*. J Comparat Pathol. 2015; 153:116-30.
324. Johnson, AL. *Ovarian follicle selection and granulosa cell differentiation*. Poult Sci. 2015; 94:781-5.
325. Sato, E. *Intraovarian control of selective follicular growth and induction of oocyte maturation in mammals*. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2015; 91:76-91.
326. Dzafic E, Stimpfel M, Novakovic S, Cerkovnik P, Virant-Klun I. *Expression of mesenchymal stem cells-related genes and plasticity of aspirated follicular cells obtained from infertile women*. Biomed Res Int. 2014; 2014:508216.
327. Wu S, Divall S, Nwaopara A, Radovick S, Wondisford F, Ko C, Wolfe A. *Obesity-induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell*. Diabetes. 2014; 63:1270-82.
328. Hong YD, McTavish KJ, Chang J, Shimasaki S. *Paracrine regulation of theca androgen production by granulosa cells in the ovary*. Fertil Steril. 2013; 100:561-7.
329. Sobinoff AP, Sutherland JM, McLaughlin EA. *Intracellular signalling during female gametogenesis*. Mol Hum Reprod. 2013; 19:265-78.

330. Canipari R, Cellini V, Cecconi S. *The ovary feels fine when paracrine and autocrine networks cooperate with gonadotropins in the regulation of folliculogenesis*. *Curr Pharm Des*. 2012; 18:245-55.
331. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. *Number of antral follicles, ovarian volume, and vascular indices in asymptomatic women 20 to 39 years old as assessed by 3-dimensional sonography*. *J Ultrasound Med*. 2012; 31:1635-49.
332. Aitken RJ, Findlay JK, Hutt KJ, Kerr J. *Apoptosis in the germ line*. *Reproduction*. 2011; 141:139-50.
333. Kujjo LL, Perez GI. *Ceramide and mitochondrial function in ageing oocytes: juggling a new hypothesis and old players*. *Reproduction*. 2011; 143:1-10.
334. Devoto L, Henriquez S, Kohen P, Strauss JF 3rd. *The significance of estradiol metabolites in human corpus luteum physiology*. *Steroids*. 2017; 123:50-4.
335. Polyzos NP, Sakkas E, Vaiarelli A, Poppe K, Camus M, Tournaye H. *Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values*. *Human Reprod*. 2015; 7:1690-6.
336. Carpintero NL, Suarez OA, Mangas CC, Varea CG, Rioja RG. *Follicular steroid hormone as markers of oocyte quality and oocyte development potential*. *J Hum Reprod Sci*. 2014; 7:187-93.
337. Ecochard R, Guillermin A, Leiva R, Bouchard T, Direito A, Boehringer H. *Characterization of follicle stimulating hormone profiles in normal ovulating women*. *Fertil Steril*. 2014; 102:237-43.
338. Kucukler FK, Gorkem U, Simsek Y, Kocabas R, Guler S. *Evaluation of ovarian reserve in women with overt or subclinical hypothyroidism*. *Arch Med Sci*. 2017; 14:521-6.
339. May-Panloup P, Boucret L, Chao de la Barca JM, Desquret-Dumas V, Ferré-L'Hotellier V, et al. *Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles*. *Hum Reprod Update*. 2016; 22:725-43.
340. Ehrlich S. *Effect of fertility and infertility on longevity*. *Fertil Steril*. 2015; 103:1129-35.
341. Ge Z, Schatten H, Zhang C, Sun Q. *Oocyte ageing and epigenetics*. *Reproduction*. 2015; 149:R103-14.
342. ASRM, Practice committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion*. *Fertil Steril*. 2012; 98:1407-15.
343. Jones CHM, Boelaert K. *The Endocrinology of Ageing: a mini-review*. *Gerontology*. 2015; 61:291-300.
344. Kerr JB, Myers M, Anderson RA. *The dynamics of the primordial follicle reserve*. *Reproduction*. 2013; 146:R205-15.
345. Meldrum DR. *Ageing gonads, glands, and gametes: immutable or partially reversible changes?* *Fertil Steril*. 2013; 99:1-4.
346. Wilkosz P, Greggains GD, Tanbo TG, Fedorcsak P. *Female reproductive decline is determined by remaining ovary reserve and age*. *PloS One*. 2014; 9:e108343.
347. Pelosi E, Forabosco A, Schlessinger D. *Genetics of the ovarian reserve*. *Front Genet*. 2015; 6:308.
348. Meng L, Rijntjes E, Swarts HJ, Keijer J, Teerds KJ. *Prolonged hypothyroidism severely reduces ovarian follicular reserve in adult rats*. *J Ovarian Res*. 2017; 10:19.
349. Russell DL, Gilchrist RB, Brown HM, Thompson JG. *Bidirectional communication between cumulus cells and the oocyte: old hands and new players?* *Theriogenology*. 2016; 86:62-8.
350. Peres-Fagundes PA, Chapon R, Olsen PR, Schuster AK, Marria MMC, Cunha-Filho JS. *Evaluation of three-dimensional SonoAVC ultrasound for antral follicle count in infertile women: its agreement with conventional two-dimensional ultrasound and serum levels of anti-Müllerian hormone*. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017; 15:96.

351. Magri F, Schena L, Capelli V, Gaiti M, Zerbini F, et al. *Anti-Müllerian hormone as a predictor of ovarian reserve in ART protocols: the hidden role of thyro autoimmunity*. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13:106.
352. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. *Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications*. *Hum Reprod Update*. 2014; 20:688-701.
353. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. *The physiology and clinical utility of anti-Müllerian in women*. *Hum Reprod Update*. 2014; 20:370-85.
354. Dólleman M, Verschuren W, Eijkemans MJ, Dollé ME, Jansen EH, Broekmans FJ, van der Schouw YT. *Reproductive and lifestyle determinants of AMH in a large population-based study*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:2106-15.
355. Gellersen B, Brosens JJ. *Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure*. *Endocr Rev*. 2014; 35:851–905.
356. Halasz M, Szekeres-Bartho J. *The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion*. *J Reprod Immunol*. 2013; 97:43-50.
357. ASRM, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion*. *Fertil Steril*. 2012; 98:1112-7.
358. Katzorke N, Vilella F, Ruiz M, Krussel J, Simon C. *Diagnosis of endometrial-factor infertility; current approaches and new avenues for research*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016; 76:699-703.
359. Lédée N, Petitbarat M, Chevrier L, Vitoux D, Vezmar K, et al. *The uterine immune profile may help women with repeated unexplained embryo implantation failure after in vitro fertilization*. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 75:388-401.
360. Zhu H, Hou CC, Luo LF, Hu YJ, Yang WX. *Endometrial stromal cells and decidualized stromal cells: origins, transformation and functions*. *Gene*. 2014; 551:1-14.
361. Green KA, Werner MD, Franasiak JM, Juneau CR, Hong KH, Scott RT. *Investigating the optimal preconception TSH range for patients undergoing IVF when controlling for embryo quality*. *J Assist Reprod Genet*. 2015; 32:1469-76.
362. Leese, H. *Effective nutrition from conception to adulthood*. *Hum Fertil. (Camb)* 2014; 17:252-6.
363. Cioffi F, Senese R, Lanni A, Goglia F. *Thyroid hormone and mitochondria: with a brief look at derivatives and analogues*. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 379:51-61.
364. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. *Thyroid Function and Human Reproductive Health*. *Endocr Rev*. 2010; 31:702-55.
365. Forleo R, Sbiroli C, Di Tondo U. *Fisiologia della riproduzione femminile*. Milan, Italia : Edizioni Gelmini, 1982.
366. Song Y, Yao X, Ying H. *Thyroid hormone action in metabolic regulation*. *Protein Cell*. 2011; 2:358-68.
367. Urmi SJ, Begum SR, Fariduddin M, Begum SA, Mahmud T, et al. *Hypothyroidism and its effect on menstrual patterns and fertility*. *Mymensingh Med J*. 2015; 24:765-9.
368. Koutras, DA. *Disturbances of menstruation in thyroid disease*. *Ann N Y Acad Sci*. 1997; 816:280-4.
369. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, et al. *Disturbance of menstruation in hypothyroidism*. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1999; 50:655-9.
370. Mueller A, Schöfl C, Dittrich R, Cupisti S, Oppelt PG, et al. *Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome*. *Hum Reprod*. 2009; 24:2924-30.
371. Fernandez-Real JM, López-Bermejo A, Castro A, Casamitjana R, Ricart W. *Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent*

- vasodilatation in healthy euthyroid subjects*. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:3337-43.
372. Duntas LH, Brenta G. *A renewed focus on the association between thyroid hormones and lipid metabolism*. Front Endocrinol. (Lausanne) 2018; 9:511.
373. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. *Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism*. Mol Metab. 2018; 15:45-55.
374. Maut D, Bjekic-Macut J, Savic-Radojevic A. *Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS*. Front Hum Res. 2013; 40:51-63.
375. Bayram F, Kocer D, Ozsan M, Muhtaroglu S. *Evaluation of endothelial dysfunction, lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: relationship of paraoxonase 1 activity, malondialdehyde levels, low-density lipoprotein subfractions, and endothelial dysfunction*. Gynecol Endocrinol. 2012; 28:497-501.
376. Rocha MP, Maranhao RC, Seydell TM, Barcellos CR, Baracat EC, et al. *Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and lipid transfer to high-density lipoproteins in young obese and normal-weight patients with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2010; 93:1948-56.
377. Ganie MA, Laway BA, Wani TA, Zargar MA, Nisar S, et al. *Association of subclinical hypothyroidism and phenotype, insulin resistance, and lipid parameters in young women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2011; 95:2039-43.
378. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women*. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:165-9.
379. Enzevaei A, Salehpour S, Third M, Saharkhiz N. *Subclinical hypothyroidism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: is there a relationship?* Iran J Reprod Med. 2014; 12:481-6.
380. Huang R, Zheng J, Li S, Tao T, Liu W. *Subclinical hypothyroidism in patients with polycystic ovary syndrome: distribution and its association with lipid profiles*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; 177:52-6.
381. Laway BA, War FA, Shah S, Misgar RA, Kotwal SK. *Alteration of lipid parameters in patients with subclinical hypothyroidism*. Int J Endocrinol Metab. 2014; 12:e17496.
382. Pearce, EN. *Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:326-33.
383. Wild, RA. *Dyslipidemia in PCOS*. Steroids. 2012; 77:295-9.
384. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Larsson A, Berne C, Sundstrom-Poromaa I. *Prevalence of the metabolic syndrome in women with a previous diagnosis of polycystic ovary syndrome: long-term follow-up*. Fertil Steril. 2011; 96:1271-4.
385. Dittrich R, Kajaia N, Cupisti S, Hoffman I, Beckmann MW, Mueller A. *Association of thyroid-stimulating hormone with insulin resistance and androgen parameters in women with PCOS*. Reprod Biomed Online. 2009; 19:319-25.
386. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga-Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, Laven JS. *A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study*. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:470-6.
387. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. *Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome*. Am J Med. 2001; 111:607-13.
388. Pallotti S, Gasbarrone A, Franzese IT. *Relationship between insulin secretion, and thyroid and ovary function in patients suffering from polycystic ovary*. Minerva Endocrinol. 2015; 30:193-7.
389. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. *The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis*. Obes Rev. 2013; 14:95-109.
390. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. *Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update. 2012; 18:618-37.

391. De Zegher F, Lopez-Bermejo A, Ibáñez L. *Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS*. *Trend Endocrinol Metab*. 2009; 20:418-23.
392. Wehr E, Möller R, Horejsi R, Giuliani A, Kopera D, et al. *Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome*. *Wien Klin Wochenschr*. 2009; 121:262-9.
393. Echiburú B, Pérez-Bravo F, Galgani JE, Sandoval D, Saldías C, et al. *Enlarged adipocytes in subcutaneous adipose tissue associated to hyperandrogenism and visceral adipose tissue volume in women with polycystic ovary syndrome*. *Steroids*. 2018; 130:15-21.
394. Celik C, Abali R, Tasdemir N, Guzel S, Yuksel A, et al. *Is subclinical hypothyroidism contributing dyslipidemia and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome?* *Gynecol Endocrinol*. 2012; 28:615-8.
395. Motta, AB. *The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome*. *Curr Pharm Des*. 2012; 18:2482-91.
396. Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. *Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never smokers*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:5023-7.
397. Chatzigeorgiou A, Chavakis T. *Immune cells and metabolism*. *Handb Exp Pharmacol*. 2016; 233:221-49.
398. McNelis JC, Olefsky JM. *Macrophages, immunity, and metabolic disease*. *Immunity*. 2014; 41:36-48.
399. Tam CS, Redman LM. *Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction: a clinical perspective*. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2013; 15:19-24.
400. Diamantis-Kandarakis E, Dunaif A. *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revised: an update on mechanisms and implications*. *Endocr Rev*. 2012; 33:981-1030.
401. Tao T, Li S, Zhao A, Zhan Y, Liu W. *Expression of the CD11c gene in subcutaneous adipose tissue is associated with cytokine level and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome*. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167:705-13.
423. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Gonzalez F. *Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis*. *Fertil Steril*. 2011; 95:1048-58.
403. Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM. *Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue*. *Proc Nutr Soc*. 2011; 70:408-17.
404. Lumeng CN, Saltiel AR. *Inflammatory links between obesity and metabolic disease*. *J Clin Invest*. 2011; 121:2111-7.
405. Repaci A, Gambineri A, Pasquali T. *The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome*. *Mol Cel Endocrinol*. 2011; 15:30-41.
406. Robker RL, Wu LL, Yang X. *Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction*. *J Reprod Immunol*. 2011; 88:142-8.
407. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. *Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism*. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160:785-90.
408. Sung YA, Oh JY, Chung H, Lee G. *Hyperandrogenemia is implicated in both the metabolic and reproductive morbidities of polycystic ovary syndrome*. *Fertil Steril*. 2014; 101:840-5.
409. Yu Q, Wang JB. *Subclinical hypothyroidism in PCOS: impact on presentation, insulin resistance and cardiovascular risk*. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:2067087.
410. Valderhaug TG, Hertel JK, Nordstrand N, Dale PO, Hofso D, Hjelmessaeth J. *The association between hyperandrogenemia and the metabolic syndrome in morbidly obese women*. *Diabetol Metab Syndr*. 2015; 7:46.
411. Polotsky AJ, Allshouse AA, Crawford SL, Harlow SD, Khalil N, et al. *Hyperandrogenic oligomenorrhea and metabolic risks across menopausal transition*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:2120-7.

412. Shulman, GI. *Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia and cardiometabolic disease*. N Engl J Med. 2014; 371:1131-41.
413. Moran LJ, Teede HJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Wittert GA. *Sex hormone binding globulin, but not testosterone, is associated with the metabolic syndrome in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome*. J Endocrinol Invest. 2013; 36:1004-10.
414. Panidis D, Macut D, Tzoulmalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, et al. *Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome*. Cl Endocrinol. (Oxf) 2013; 78:586-92.
415. Polotsky AJ, Allshouse A, Crawford SL, Harlow SD, Khalil N, Santoro N, Legro RS. *Relative contributions of oligomenorrhea and hyperandrogenemia to the risk of metabolic syndrome in midlife women*. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:E868-77.
416. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. *The interface between thyroid and diabetes mellitus*. Clin Endocrinol. (Oxf) 2011; 75:1-9.
417. Moran LJ, Misso MI, Wild RA, Norman RJ. *Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update. 2010; 16:347-63.
418. de-Medeiros SF, Yamamoto MMW, de-Medeiros MAS, Barbosa JS, Norman RJ. *Should subclinical hypothyroidism be an exclusion criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome?* J Reprod Inferil. 2017; 18:242-50.
419. Surks MI, Boucai L. *Age- and race-based serum thyrotropin reference limits*. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:496-502.
420. Demers LM, Spencer CA. *Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. Thyroid. 2003; 58:138-40.
421. Mok SF, Tai ES, Deepak DS, Loh TP. *An Infertile Patient with Abnormal Thyroid-Stimulating Hormone*. Clin Chem. 2016; 62:1312-5.
422. d'Herbomez H, Bauters C, Cortet-Rudelli C, Dewailly D, Docao C, Wémrau JL. *Biomarkers in endocrinology*. Press Med. 2014; 43:40-56.
423. Laurberg P, Andersen S, Carlé A, Karmisholt J, Knudsen N, Pedersen IB. *The THS upper reference limit: where are we at?* Nat Rev Endocrinol. 2011; 7:232-9.
424. Mitchell AL, Pearce SHS. *How should we treat patients with low serum thyrotrophin concentration?* Clin Endocrinol. (Oxf) 2010; 72:292-6.
425. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, et al. *Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. Thyroid. 2003; 13:3-126.
426. Asvold BO, Vatten LJ, Midthjell K, Bjoro T. *Serum TSH within the reference range as predictor of future hypothyroidism and hyperthyroidism: 11-yr follow-up of the HUNT study in Norway*. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:93-9.
427. Reh A, Grifo J, Danoff A. *What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization*. Fertil Steril. 2010; 94:2920-2.
428. Frölich E, Wahl R. *The forgotten effects of thyrotropin-releasing hormone: Metabolic functions and medical applications*. Front Neuroendocrinol. 2018; 52:29-43.
429. Lee YJ, Kim CH, Kwack JY, Ahn JW, Kim SH, et al. *Subclinical hypothyroidism diagnosed by thyrotropin-releasing hormone stimulation test in infertile women with basal thyroid-stimulating hormone levels of 2.5 to 5.0 mIU/L*. Obstet Gynecol Sci. 2014; 57:507-12.
430. Raber W, Vierhapper H. *The usefulness of thyrotropin releasing hormone stimulation test in subfertile female patients*. Gynecol Endocrinol. 2008; 24:359-60.
431. Eldar-Geva T, Shoham M, Rosler A, Margalioth EJ, Livne K, Meirou D. *Subclinical hypothyroidism in infertile women: the importance of continuous monitoring and the role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test*. Gynecol Endocrinol. 2007; 23:332-7.

432. Jiskra J, Bartakova J, Holinka S, Limanova Z, Springer D, et al. *Low concordance between positive antibodies to thyroperoxidase and thyroid ultrasound autoimmune pattern in pregnant women.* Endocr J. 2011; 58:849-59.
433. Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, et al. *Hashimoto thyroiditis: Part 1: sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis.* AJR Am J Roentgenol. 2010; 195:208-15.
434. Kachuel M, Kachuel S, Kexhteli SH. *Prevalence of autoimmune thyroiditis in patient with polycystic ovary syndrome.* Arch Gynecol Obstet. 2012; 285:853-6.
435. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ. *Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases.* Horm Metab Res. 2011; 43:200-4.
436. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R. *High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome.* Eur J Endocrinol. 2004; 150:363-9.
437. Oner G, Ulug P, Elmali F. *Ovarian reserve markers in unexplained infertility patients treated with clomiphene citrate during intrauterine insemination.* Arch Med Sci. 2015; 11:1250-4.
438. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. *Assessment of ovarian reserve – should we perform test of ovarian reserve routinely?* Human Reprod. 2006; 21:2729-35.
439. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bamcsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. *Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level.* Fertil Steril. 2005; 83:291-301.
440. Lazzarin N, Moretti C, De Felice G, Vaquero E, Manfellotto D. *Further evidence on the role of thyroid autoimmunity in women with recurrent miscarriage.* Int J Endocrinol. 2012; 2012:717185.
441. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaidis KH. *Maternal thyroid function at 11-13 weeks of gestation and spontaneous preterm delivery.* Obstet Gynecol. 2011; 117:293-8.
442. Twig G, Shina A, Amital H, Schoenfeld Y. *Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity.* J Autoimmun. 2012; 38:1275-81.
443. Artini PG, Uccelli A, Papini F, Simi G, Di Berardino OM, et al. *Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity.* Gynecol Endocrinol. 2013; 29:36-41.
444. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, Landgren BM, Sparre LS, Hovatta O. *Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology.* Fertil Steril. 2011; 95:230-7.
445. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy S. *Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence.* BMJ. 2011; 342:d2616.
446. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. *Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2,5 and 5,0 in the first trimester of pregnancy.* J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:E44-8.
447. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, et al. *Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis.* Eur J Endocrinol. 2010; 162:643-52.
448. Strowitzki T, Capp E, von Eye CH. *The degree of cycle irregularity correlates with the grade of endocrine and metabolic disorders in PCOS patients.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010; 149:178-81.
449. Lerchbaum E, Schwetz V, Rabe T, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. *Hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome: exploration of the role of free testosterone and androstenedione in metabolic phenotype.* PloS One. 2014; 9:e108263.

450. Amato MC, Verghi M, Galluzzo A, Giordano C. *The oligomenorrhoeic phenotypes of polycystic ovary syndrome are characterized by a high visceral adiposity index: a likely condition of cardiometabolic risk.* Hum Reprod. 2011; 26:1486-94.
451. Teede H, Deeks A, Moran L. *Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan.* BMC Med. 2010; 8:41.
452. Ghosh S, Kabir SN, Pakrashi A, Chatterjee S, Chakravarty B. *Subclinical hypothyroidism: a determinant of polycystic ovary syndrome.* Horm Res. 1993; 39:61-6.
453. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. *Role of estrogens in the regulation of liver lipid metabolism.* Adv Exp Med Biol. 2017; 1043:227-56.
454. Raja-Khan N, Urbanek M, Rodgers RJ, Legro RS. *The role of TGF- β in polycystic ovary syndrome.* Reprod Sci. 2014; 21:20-31.
455. Velez LM, Motta AB. *Association between polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome.* Curr Med Chem. 2014; 21:3999-4012.
456. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. *Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones.* J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:885-93.
457. Franks S, Gulling-Smith C, Watson H, Willis D. *Insulin action in the normal and polycystic ovary.* Endocrinol Metab Clin North Am. 1999; 28:361-78.
458. Williams GR, Bassett JH. *Deiodinases the balance of thyroid hormone local control of thyroid hormone action; role of type 2 deiodinase.* J Endocrinol. 2011; 209:261-72.
459. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. *Molecular aspects of thyroid hormone actions.* Endocr Rev. 2010; 31:139-70.
460. Ghamari-Langroudi M, Vella KR, Sisrai D, Sugrul LK, Hollenber AN, Cone RD. *Regulation of thyrotropin-releasing hormone-expressing neurons in paraventricular nucleus of the hypothalamus by signals of adiposity.* Mol Endocrinol. 2010; 24:2366-81.
461. Koudhi S, Clerget-Froidevaux MS. *Integrating thyroid hormone signaling in hypothalamic control of metabolism: crosstalk between nuclear receptors.* Int J Mol Sci. 2018; 19:2017.
462. Li AJ, Watter MF, Oostrom MT, Smith BR, Wang Q, et al. *Leptin-sensitive neurons in the arcuate nuclei contribute to endogenous feeding rhythms.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012; 302:R1313-26.
463. Khan SM, Hamnvik OP, Brinkoetter M, Mantzoros CS. *Leptin as a modulator of neuroendocrine function in humans.* Yonsei Med J. 2012; 53:671-9.
464. Diez JJ, Iglesias P. *Relationship between thyrotropin and body mass index in euthyroid subjects.* Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011; 119:144-50.
465. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. *Thyroid and obesity: not a one-way interaction.* J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:344-6.
466. Soriguer F, Valdes S, Morcillo S, Esteva I, Almaraz MC, et al. *Thyroid hormone levels predict the change in body weight: a prospective study.* Eur J Clin Invest. 2011; 41:1202-9.
467. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri A, Guzzaloni G, Di Blasio A, et al. *Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants.* J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:3965-72.
468. Mannaras-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, Jennische E, Oden A, et al. *Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance.* J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:E304-11.
469. Villa J, Pratley R. *Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome.* Curr Diab Rep. 2011; 11:179-84.

470. Tanvig, M. *Offspring body size and metabolic profile-effects of lifestyle intervention in obese pregnant women*. Dan Med J. 2014; 61:B4893.
471. Ezeh U, Yildiz BO, Azziz R. *Referral bias in defining the phenotype and prevalence of obesity in polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:E1088-96.
472. Yilmaz N, Kilic S, Kanat-Pektas M, Gulerman C, Mollamahmutoglu L. *The relationship between obesity and fecundity*. J Womens Health. (Larchmt) 2009; 18:633-6.
473. Broughton DE, Moley KH. *Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact*. Fertil Steril. 2017; 107:840-7.
474. Dupont J, Pollet-Villard X, Reverchon M, Mellouk N, Levy R. *Adipokines in human reproduction*. Horm Mol Biol Clin Investig. 2015; 24:11-24.
475. Tsatsanis C, Dermizaki E, Avgoustinaki P, Malliaraki N, Mytaras V, Margioris AN. *The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis*. Hormones. (Athens) 2015; 14:549-62.
476. Klenov VE, Jungheim ES. *Obesity and reproductive function: a review of the evidence*. Curr Opin Obstet Gynecol. 2014; 26:455-60.
477. Carmina, E. *Obesity, adipokines and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome*. Front Horm Res. 2013; 40:40-50.
478. Moran LJ, Dodd J, Nisenblatt V, Norman RJ. *Obesity and reproductive dysfunction in women*. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011; 40:895-906.
479. Igosheva N, Abramov AY, Poston L, Eckert JJ, Fleming TP, Duchon MR, McConnell J. *Maternal diet-induced obesity alters mitochondrial activity and redox status in mouse oocytes and zygotes*. PloS One. 2010; 9:e10074.
480. Sarfati J, Young J, Christin-Maitre S. *Obesity and female reproduction*. Ann Endocrinol. (Paris) 2010; 71(suppl 1):S49-53.
481. Hassan M, Hussein M, El-Wakil W. *Serological autoimmune markers in women with polycystic ovary syndrome*. Life Sci J. 2014; 11:318-22.
482. Garg A, Vanderpump MP. *Subclinical thyroid disease*. Br Med Bull. 2013; 107:101-16.
483. Wiedemann MSF, Wueest S, Item F, Schoenle EJ, Konrad D. *Adipose tissue inflammation contributes to short-term high-fat diet-induced hepatic insulin resistance*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2013; 305:E388-95.
484. Biondi CGP, Cooper DC. *Subclinical thyroid disease*. Lancet. 2012; 379:1142-54.
485. Item F, Konrad D. *Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited*. Obes Rev. 2012; 13(Suppl 2):30-9.
486. Procaccini C, Calgani M, De Rosa V, Mararese G. *Intracellular metabolic pathways control immune tolerance*. Trends Immunol. 2012; 33:1-7.
487. Ozdemir D, Cuhaci N, Balkan F, Usluogullari A, Ersoy R, Cakir B. *Prevalence of thyroid pathologies in patients with polycystic ovary syndrome*. Endocrine Abstracts. 2011; 26:92.
488. Procaccini C, Carbone F, Calgani M, La Rocca C, De Rosa V, et al. *Obesity and susceptibility to autoimmune disease*. Expert Rev Clin Immunol. 2011; 7:287-94.
489. Stienstra R, van Diepen JA, Tack CJ, Zaki MH, van de Veerdonk FK, et al. *Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance*. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108:15324-9.
490. Vanderpump, MP. *The epidemiology of thyroid disease*. Br Med Bull. 2011; 99:29-51.
491. Heffer-Frischmuth K, Walch K, Huebl W, Baumuehlnr K, Tempfer C, Heller L. *Serologic markers of autoimmunity in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2010; 93:2291-4.
492. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, et al. *Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis*. Am J Reprod Immunol. 2011; 66:108-14.
493. Jasim S, Gharib H. *Thyroid and aging*. Endocr Pract. 2018; 24:369-74.

494. Diamanti-Kandarakis E, Dattilo M, Macut D, Duntas L, Gonos ES, et al. *MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Aging and anti-aging: a Combo-Endocrinology overview*. Eur J Endocrinol. 2017; 176:R283-R308.
495. Saglam F, Onal ED, Ersoy R, Koca C, Ergin M, Erel O, Cakir B. *Anti-Müllerian hormone as a marker of premature ovarian aging in autoimmune thyroid disease*. Gynecol Endocrinol. 2015; 31:165-8.
496. Brown ZA, Louwers YV, Fong SL, Valkenburg O, Birnie E, et al. *The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging*. Fertil Steril. 2011; 96:1259-65.
497. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. *An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits*. Thyroid. 2011; 21:5-11.
498. Cabezón, C. Efectos de la edad sobre la tiroides y sus funciones. *Tratado Argentino de Tiroides, capítulo 12*. [En línea] 2010. www.tratadodetiroides.com.ar.
499. Jacobson MH, Howards PP, Darrow LA, Meadows JW, Kesner JS, et al. *Thyroid hormones and menstrual cycle function in a longitudinal cohort of premenopausal women*. Paediatr Perinat Epidemiol. 2018; 32:225-34.
500. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. *Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy*. Eur J Endocrinol. 2011; 164:317-23.
501. Ganie MA, Marwaha RK, Aggarwal R, Singh D. *High prevalence of polycystic ovary syndrome characteristics in girls with euthyroid chronic lymphocytic thyroiditis: a case-control study*. Eur J Endocrinol. 2010; 162:1117-22.
502. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. *Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetric complications*. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2587-91.
503. Simmonds MJ, Kavvoura FK, Brand OJ, Newby PR, Jackson LE, et al. *Skewed X chromosome inactivation and female preponderance in a autoimmune thyroid disease: an association study and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:E127-31.
504. Beumer W, Effraimidis G, Drexhage RC, Wiersinga WM, Drexhage HA. *Changes in serum adhesion molecules, chemokines, cytokines, and tissue remodeling factors in euthyroid women without thyroid antibodies who are at risk for autoimmune thyroid disease: a hypothesis on the early phases of the endocrine autoimmune reaction*. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:2460-8.
505. Falgarone G, Heshmati HM, Cohen R, Reach G. *Mechanisms in endocrinology. Role of emotional stress in the pathophysiology of Graves*. Eur J Endocrinol. 2013; 168:R13-8.
506. Effraimidis G, Tijssen JG, Brosshot JF, Wiersinga WM. *Involvement of stress in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a prospective study*. Psychoneuroendocrinology. 2012; 37:1191-8.
507. Delemer B, Aubert JP, Nys P, Landon F, Vouee S. *An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDÉE study*. Eur J Endocrinol. 2012; 167:817-23.
508. De Vito P, Incerpi S, Pedersen J, Luly P, Davis FB, Davis PJ. *Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular levels*. Thyroid. 2011; 21:879-90.
509. Hutfless S, Mattos P, Talor MV, Caturegli P, Rose NR. *Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease*. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:E1466-71.
510. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. *Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques*. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:1095-104.
511. Roos A, Links TP, Jong-van den Berg LT, Gans RO, Wolffenbutter BH, Bakker SJ. *Thyroid peroxidase antibodies, levels of thyroid stimulating hormone and development of hypothyroidism in euthyroid subjects*. Eur J Intern Med. 2010; 21:555-9.

512. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, Levalle O. *Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility.* Gynecol Endocrinol. 2007; 23:279-83.
513. Effraimidis G, Wiersinga WM. *MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Autoimmune thyroid disease: old and new players.* Eur J Endocrinol. 2014; 170:R241-52.
514. Effraimidis G, Strieder TG, Tijssen JG, Wiersinga WM. *Natural history of the transmission from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study.* Eur J Endocrinol. 2011; 164:107-13.
515. Weetman, AP. *Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms.* Nature Rev Endocrinol. 2010; 6:311-8.
516. Trakakis E, Pergialiotis V, Hatzigelaki E, Panagopoulos P, Salloum I, Papantoniou N. *Subclinical hypothyroidism does not influence the metabolic and hormonal profile of women with PCOS.* Horm Mol Biol Clin Investig. 2017; 31(3):20160058.
517. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. *Subclinical hypothyroidism in associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years.* Clin Endocrinol. (Oxf) 2004; 61:232-8.
518. Negro R, Scheartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. *Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes.* J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:E920-4.
519. Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, Palomaki GE, Neveux LM, et al. *Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery.* Obstet Gynecol. 2010; 116:58-62.
520. Cutolo M, Sulli A, Straub RH. *Estrogen metabolism and autoimmunity.* Autoimmun Rev. 2012; 11:A460-4.
521. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. *Sex affects immunity.* J Autoimmun. 2012; 38:J282-91.
522. Gammill HS, Harrington WE. *Microchimerism: Defining and redefining the prepregnancy context – A review.* Placenta. 2017; 60:130-3.
523. Hyde KJ, Schust DJ. *Immunologic challenges of human reproduction: an evolving story.* Fertil Steril. 2016; 106:499-510.
524. Gersak K, Franic D, Veble A, Pajnic IZ, Teran N, Writzi K. *Premature ovarian failure with FMR1 premutation, X chromosome mosaicism and blood lymphocyte microchimerism.* Climateric. 2011; 14:289-93.
525. Ghazeeri G, Abdullah L, Abbas O. *Immunological differences in women compared with men: overview and contributing factors.* Am J Reprod Immunol. 2011; 66:163-9.
526. Lepez T, Vandewoestyne M, Hussain S, van Niewergurgh F, Poppe K, et al. *Fetal microchimeric cells in blood of women with an autoimmune thyroid disease.* PLoS One. 2011; 6:e29646.
527. Rinkevich, B. *Quo vadis chimerism?* Chimerism. 2011; 2:1-5.
528. Kinder JM, Stelzer IA, Arck PC, Way SS. *Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism.* Nat Rev Immunol. 2017; 17:483-94.
529. Lissauer D, Kilby MD, Moss P. *Maternal effector T cells within decidua: The adaptive immune response to pregnancy?* Placenta. 2017; 60:140-4.
530. Stevens, AM. *Maternal microchimerism in health and disease.* Best Pract Red Clin Obstet Gynaecol. 2016; 31:121-30.
531. Gammill HS, Stephenson MD, Aydelotte TM, Nelson JL. *Microchimerism in women with recurrent miscarriage.* Chimerism. 2014; 5:103-5.
532. Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. *The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss.* J Autoimmun. 2012; 38:J266-74.
533. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, et al. *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:2543-65.

534. Yan J, Sripada S, Saravelos SH, Chen ZJ, Egnér W, Li TC. *Thyroid peroxidase antibody in women with unexplained recurrent miscarriage: prevalence, prognostic value, and response to empirical thyroxine therapy*. *Fertil Steril*. 2012; 98:378-82.
535. Alexander, EK. *Autoimmunity: thyroid autoantibodies and pregnancy risk*. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7:501-2.
536. Kim NY, Cho HJ, Kim HY, Yang KM, Ahn HK, et al. *Thyroid autoimmunity and its association with cellular and humoral immunity in women with reproductive failures*. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 65:78-87.
537. Puurunen J, Piltonen T. *Unfavorable hormonal, metabolic and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:1827-34.
538. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA. *Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review*. *Hum Reprod Update*. 2011; 17:605-19.
539. Galofre JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF. *Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis*. *Thyroid*. 2010; 20:901-8.
540. Miech, RP. *The role of fetal microchimerism in autoimmune disease*. *Int J Clin Exp Med*. 2010; 12:164-8.
541. Apari P, Rózsa L. *The tripartite immune conflict in placentals and a hypothesis on fetal maternal microchimerism?* *Med Hypotheses*. 2009; 72:52-4.
542. Biondi B, Cooper DS. *The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction*. *Endocr Rev*. 2008; 29:76-131.
543. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phyllips L, Mahaffey KR. *Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002)*. *Thyroid*. 2007; 17:1211-23.
544. Poppe K, Velkeniers B, Glinde D. *Thyroid disease and female reproduction*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:309-21.
545. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, et al. *Is there is need to redefine the upper normal limit of TSH?* *Eur J Endocrinol*. 2006; 154:633-7.
546. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. *The thyrotropin references range should remain unchanged*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:5489-96.
547. Wartofsky L, Dickey RA. *The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:5483-8.
548. Poppe K, Glinde D. *Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy*. *Human Reprod Update*. 2003; 9:149-61.
549. Poppe K, Velkeniers B. *Female infertility and the thyroid*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004; 18:153-65.
550. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, et al. *Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management*. *JAMA*. 2004; 291:228-38.
551. Du D, Li X. *The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis*. *Int J Clin Exp Med*. 2013; 6:880-9.
552. Benetti-Pinto CL, Berini Piccolo VR, Garmes HM, Teatin Juliano CR. *Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters*. *Fertil Steril*. 2013; 99:588-92.
553. Tuten A, Hatipoglu E, Oncul M, Imamoglu M, Acikgoz AS, et al. *Evaluation of ovarian reserve in Hashimoto's thyroiditis*. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30:708-11.
554. Garelli S, Masiero S, Plebani M, Chen S, Furmaniak J, et al. *High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 169:248-51.
555. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. *Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update*. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14:38-55.

556. Shirsath A, Aundhakar N, Kamble P. *Does the thyroid hormonal levels alter in polycystic ovarian disease?* Indian J Basic Applied Med Res. 2015; 4:265-71.
557. Singla R, Gupta Y, Khemani M, Aggarwal S. *Thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: An emerging relationship.* Indian J Endocrinol Metab. 2015; 19:25-9.
558. Anaforoglu I, Topbas M, Algun E. *Relative associations of polycystic ovarian syndrome vs metabolic syndrome with thyroid function, volume, nodularity and autoimmunity.* J Endocrinol Invest. 2011; 34:e259-64.
559. Zaletel K, Krhin B, Gaberscek S, Bicek A, Pajic T, Hoiker S. *Association of CT60 cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphism with thyroid autoantibody production in patients with Hashimoto's and postpartum thyroiditis.* Clin Exp Immunol. 2010; 161:41-7.
560. Trummer C, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. *Impact of elevated thyroid-stimulating hormone levels in polycystic ovary syndrome.* Gynecol Endocrinol. 2015; 31:819-23.
561. Escobar-Morreale, HF. *Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment.* Nat Rev Endocrinol. 2018; 5:270-84.
562. Glueck CJ, Goldenberg N. *Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics.* Metabolism. 2019; 92:108-20.
563. Williams T, Mortada R, Porter S. *Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome.* Am Fam Physician. 2016; 94:106-13.
564. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American college of Endocrinology (ACE), Androgen Excess and PCOS Society (AES). *American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome—Part 1.* Endocr Pract. 2015; 11:1291-300.
565. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. *A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome.* Obstet Gynecol. 2012; 119:263-9.
566. Yildiz, BO. *Polycystic ovary syndrome: is obesity a symptom?* Women's Health. 2013; 9:505-7.
567. Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, Reines JK, Peppin AK, et al. *Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume.* Hum Reprod. 2013; 28:1361-8.
568. Catteau-Jonard S, Bancquart J, Poncelet E, Lefebvre-Maunoury C, Robin G, Devailly D. *Polycystic ovaries at ultrasound: normal variant or silent polycystic ovary syndrome?* Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 40:223-9.
569. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, et al. *Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS consensus workshop group.* Fertil Steril. 2012; 97:28-38.
570. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, et al. *Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revising the threshold values of follicle count on ultrasound and the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries.* Hum Reprod. 2011; 26:3123-9.
571. Deb S, Campbell BK, Clewes JS, Raine-Fenning NJ. *Quantitative analysis of antral follicle number and size: a comparison of two-dimensional and automated three-dimensional ultrasound techniques.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2010; 35:354-60.
572. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. *The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria.* Human Reprod. 2010; 25:544-51.
573. ESHRE/ASRM, Consensus Workshop Group, Thessaloniki-Sponsored PCOS. *Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril. 2008; 89:505-22.

574. Fulghesu AM, Angioni S, Frau E, Belosi C, Apa R, et al. *Ultrasound in polycystic ovary syndrome – the measuring of ovarian stroma and relationship with circulating androgens: results of a multicentric study*. Hum Reprod. 2007; 22:2501-8.
575. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, Trevithick D, Sternfeld B, et al. *The polycystic ovary post-Rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance*. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:4965-72.
576. Carmina E, Azziz R. *Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2006; 86(Suppl 1):S7-8.
577. Diamanti-Kandarakis E, Chrisrakou C, Marinakis E. *Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS*. Curr Pharm Des. 2012; 18:270-82.
578. Dunaif A, Fauser BC. *Renaming PCOS -a two state solution*. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:4325-8.
579. NIH, National Institutes of Health. *Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome: Executive Summary*. Washington DC : National Institutes of Health, 2012.
580. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL. *Prevalence of polycystic ovary syndrome among the privately insured, United States, 2003-2008*. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207:299.e1-7.
581. ESHRE/ASRM, The Rotterdam-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2004; 81:19-25.
582. Markopoulos MC, Rizos D, Valsamakis G, Deligeoroglou E, Grigoriou O, et al. *Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause*. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:623-31.
583. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. *Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: 21-year controlled follow-up study*. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:3794-803.
584. Huang A, Brennan K, Azziz R. *Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria*. Fertil Steril. 2010; 93:1938-41.
585. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. *The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population*. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:2745-9.
586. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, et al. *Positions statement: criterio for defining polycystic ovary syndrome as a predominant hyperandrogenic syndrome: and Androgen Excess Society guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:4237-45.
587. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. *Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2016; 106:6-15.
588. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, et al and Society, Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS. *The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report*. Fertil Steril. 2009; 91:456-88.
589. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, et al. *Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients*. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:453-62.
590. Nölting, M. *Consenso sobre síndrome de ovario poliquístico*. Rev F.A.S.G.O. 2011; 10:69-76.
591. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WC, Fauser B. *How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study*. Radiology 1992; 183:421-3.
592. Dewailly D, Robert Y, Helin I, Ardaens Y, Thomas-Desrousseaux P, et al. *Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women*. Clin Endocrinol. (Oxf) 1994; 41:557-62.

593. Gracia CR, Morse CB, Chan G, Schilling S, Prewitt M, Sammel MD, Mandel SJ. *Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of in vitro fertilization*. Fertil Steril. 2012; 97:585-91.
594. Poppe K, Unuane D, D'Haeseleer M, Tournaye H, Schiettecatte J, et al. *Thyroid function after controlled ovarian hyperstimulation in women with and without the hyperstimulation syndrome*. Fertil Steril. 2011; 96:241-5.
595. Poppe K, Glinoeer D, Tournaye H, Schiettecatte J, Devroey P, et al. *Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity*. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:3808-12.
596. Baker VL, Rone HM, Pasta DJ, Nelson HP, Gvakharia M, Adamson GD. *Correlation of thyroid stimulating hormone (TSH) level with pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization*. Am J Obstet Gynecol. 2006; 194:1668-74.
597. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American college of Endocrinology (ACE), Androgen Excess and PCOS Society (AES). *American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-Part 2*. Endocr Pract. 2015; 21:1415-26.
598. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. *Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis*. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7:219-31.
599. Carroll J, Saxena R, Welt CK. *Environmental and genetic factors influence age at menarche in women with polycystic ovary syndrome*. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012; 25:459-66.
600. Glueck CJ, Morrison JA, Daniels S, Wang P, Stroop D. *Sex hormone binding globulin, oligomenorrhea, polycystic ovary syndrome, and childhood insulin at age 14 years predict metabolic syndrome and class III obesity at age 24 years*. J Pediatr. 2011; 159:308-13.
601. Williams RM, Ong KK, Dunger DB. *Polycystic ovarian syndrome during puberty and adolescence*. Mol Cell Endocrinol. 2013; 373:61-7.
602. Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, Hart R. *Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis*. Hum Reprod. 2010; 26:1469-77.
603. Vrbikova J, Zamrazilova H. *Metabolic síndrome in adolescents with polycystic ovary syndrome*. Gynecol Endocrinol. 2011; 27:820-2.
604. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. *The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents*. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203:201.e1-5.
605. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, et al. *The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology*. Eur J Endocrinol. 2014; 171:P1-29.
606. Homburg R, Ray A, Bhide P, Gudi SA, Shah A, Timms P, Grayson R. *The relationship of serum anti-Müllerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study*. Hum Reprod. 2013; 28:1077-83.
607. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. *Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data*. J Clin Endocrinol Metab. 2013, 98:3332-40.
608. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK. *Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: and Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:4565-92.
609. Pewelczak M, Kenigsberg L, Milla S, Liu YH, Shah N. *Elevated serum anti-Müllerian hormone in adolescent with polycystic ovary syndrome: relationship to ultrasound features*. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012; 25:983-9.
610. Pellatt L, Rice S, Mason HD. *Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high?* Reproduction. 2010; 139:825-33.

611. Pasquali R, Gambineri A. *Glucose intolerance states in women with polycystic ovary syndrome*. J Endocrinol Invest. 2013; 36:648-53.
612. Rosenfield, RL. *The diagnosis of PCOS in adolescents*. Pediatrics. 2015, 136:1154-65.
613. Samuels, MH. *Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014; 21:377-83.
614. Acmaz G, Albayrak E, Acmaz B, Baser M, Soyak M, Zararsiz G, Müderris I. *Level of anxiety, depression, self-esteem, social anxiety, and quality of life among the women with polycystic ovary syndrome*. Sci World J. 2013; 2013:851815.
615. D'Aloisio AA, DeRoo LA, Baird DD, Weinberg CR, Sandler DP. *Prenatal and infant exposures and age at menarche*. Epidemiology. 2013; 24:277-84.
616. Dowling AR, Nedorezov LB, Qiu X, Marino JS, Hill JW. *Genetic factors modulate the impact of pubertal androgen excess on insulin sensitivity and fertility*. PLoS One. 2013; 8:e79849.
617. Sir-Petermann T, Preisler R, Magendzo N. *Síndrome de ovario poliúístico. Diagnóstico y manejo*. Rev Med Clin Condes. 2013; 24:818-26.
618. Moran LJ, Deeks AA, Gibson-Helm ME, Teede HJ. *Psychological parameters in the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod. 2012; 27:2082-8.
619. Hagenauer MH, Lee TM. *The neuroendocrine control of the circadian system: Adolescent chronotype*. Front Neuroendocrinol. 2012; 33:211-29.
620. Sir-Petermann T, Ladrón de Guevara A, Codner E, Presler J, Crisosto N, et al. *Relationship between anti-Müllerian hormone (AMH) and insulin levels during different tanner stages in daughters of women with polycystic ovary syndrome*. Reprod Sci. 2012; 19:383-90.
621. van de Ven AC, Muntjewerff JW, Netea-Maier RT, de Vegt F, Ross HA, et al. *Association between thyroid function, thyroid autoimmunity, and state and trait factors of depression*. Act Psychiatr Scand. 2012; 126:377-84.
622. Barry J, Kuczmierczyk A, Hardiman P. *Anxiety and depression in PCOS: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod. 2011; 26:2442-51.
623. Bronstein J, Tawdekar S, Liu Y, Pawelczak M, David R, Shah B. *Age of onset of polycystic ovarian syndrome in girls may be earlier than previously thought*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011; 24:15-20.
624. Cinar N, Kizilarlanoglu MC, Harmanci A, Aksoy DY, Bozdog G, et al. *Depression, anxiety and cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod. 2011, 26:3339-45.
625. Codner E, Villarreal C, Eyzaguirre FC, López P, Merino PM, et al. *Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents*. Fertil Steril. 2011; 95:702-6.
626. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. *Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol. 2011; 117:145-52.
627. Thomson RI, Buckley JD, Lim SS, Noakes M, Clifton PM, et al. *Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2010; 94:1812-6.
628. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, Echiburú B, Maliqueo M, et al. *Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1293-30.
629. Crisosto N, Codner E, Maliqueo M, Echiburú B, Sánchez F, Cassorla F, Sir-Petermann T. *Anti-Müllerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:2739-43.
630. Sir-Petermann T, Codner E, Echiburú B, Maliqueo M, Hirschfeld C, et al. *Increased anti-Müllerian hormone serum concentrations in prepubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:3105-9.

631. Stupin JH, Arabin B. *Overweight and obesity before, during and after pregnancy: Part 1: Pathophysiology, molecular biology and epigenetic consequences*. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014; 74:639-45.
632. Arabin B, Stupin JH. *Overweight and Obesity before, during and after Pregnancy: Part 2: Evidence-based Risk Factors and Interventions*. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014; 74:646-55.
633. Westermeier F, Sáez PJ, Villalobos-Labra R, Sobrevia L, Fariás-Jofré M. *Programming of fetal insulin resistance in pregnancies with maternal obesity by ER stress and inflammation*. Biomed Res Int. 2014; 214:917672.
634. Maliqueo M, Lara HE, Sanchez F, Echiburu B, Crisosto N, Sir-Petermann T. *Placental steroidogenesis in pregnant women with polycystic ovary syndrome*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013; 166:151-5.
635. Kosova G, Urbanek M. *Genetics of the polycystic ovary syndrome*. Mol Cell Endocrinol. 2013; 373:29-38.
636. Wickham EP III, Ewens KG, Legro RS, Dunaif A, Nestler JE, Strauss JF III. *Polymorphisms in the SHBG gene influence serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:E719-27.
637. Petrikova J, Lazúrova I, Yehuda S. *Polycystic ovary syndrome and autoimmunity*. Eur J Int Med. 2010; 21:369-71.
638. Welt CK, Carmina E. *Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause*. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:4629-38.
639. Vanky E, Carlsen SM. *Androgens and antimüllerian hormone in mothers with polycystic ovary syndrome and their newborns*. Fertil Steril. 2012; 97:509-15.
640. Recabarren SE, Smith R, Rios R, Maliqueo M, Echiburú B, et al. *Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:1820-6.
641. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. *Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome*. Trends Mol Med. 2006; 12:324-32.
642. Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. *Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA)*. Eur J Endocrinol. 2003; 149:425-32.
643. Hokken-Koélega, A. *Timing of puberty and fetal growth*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2002; 16:65-71.
644. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lara HE, Pérez-Bravo F, Recabarren SE. *Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization*. Human Reprod. 2002; 17:2573-9.
645. Morgante G, Musacchio MC, Orvieto R, Massaro MG, De Leo V. *Alterations in thyroid function among the different polycystic ovary syndrome phenotypes*. Gynecol Endocrinol. 2013; 29:967-9.
646. Featherstone K, Harper CV, McNamara A, Semprini S, Spiller DG, et al. *Pulsatile patterns of pituitary hormone gene expression change during development*. J Cell Sci. 2011; 124:3484-91.
647. Muderris Il Boztosun A, Oner G, Bayram F. *Effect of thyroid hormone replacement therapy on ovarian volume and androgen hormones in patients with untreated primary hypothyroidism*. Ann Saudi Med. 2011; 31:145-51.
648. Cooper, DS. *Subclinical hypothyroidism*. N Engl J Med. 2001; 345:260-5.
649. Katulande P, Kariyawasam SS, Senanayake HM, Weerakkodi M. *Multicystic ovaries and pituitary pseudo-adenoma associated with primary hypothyroidism*. J Obstet Gynaecol. 2013; 33:17-9.
650. Mutinati M, Rizzo A, Sciorsci RL. *Cystic ovarian follicles and thyroid activity in the dairy cow*. Anim Reprod Sci. 2013; 138:150-4.
651. Mintzi ori G, Anagnostis P, Toulis KA, Goulis DG. *Thyroid diseases and female reproduction*. Minerva Med. 2012; 103:47-62.

652. Arora S, Sinha K, Kolte S, Mandal A. *Endocrinal and autoimmune linkage: Evidences from a controlled study of subjects with polycystic ovarian syndrome*. J Hum Reprod Sci. 2016; 9:18-22.
653. Inan C, Karadag C. *Correlation between ovarian morphology and biochemical and hormonal parameters in polycystic ovary syndrome*. Pak J Med Sci. 2016; 32:742-5.
654. Dumesic DA, Richards JS. *Ontogeny of the ovary in polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2013; 100:23-38.
655. Franks S, Berga SL. *Does PCOS have developmental origins?* Fertil Steril. 2012; 97:2-6.
656. Dumesic DA, Padmanabhan V, Abbott DH. *Polycystic ovary syndrome and oocyte developmental competence*. Obstet Gynecol Surv. 2008; 63:39-48.
657. Hansen KA, Tho SP, Hanly M, Moretuzzo RW, McDonough PG. *Massive ovarian enlargement in primary hypothyroidism*. Fertil Steril. 1997; 67:169-71.
658. Delitala AP, Fanciulli G, Pes GM, Maioli M, Delitala G. *Thyroid hormones, metabolic syndrome and its components*. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2017; 17:56-62.
659. Adamarczuk-Janczyszyn M, Zdrojowy-Welna A, Rogala N, Zatoriska K, Bednarek-Tupikowaka G. *Evaluation of selected atherosclerosis risk factors in women with subclinical hypothyroidism treated with L-Thyroxine*. Adv Clin Exp Med. 2016; 25:457-63.
660. Dunaif, A. *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis*. Endocr Rev. 1997; 18:774-800.
661. Rodriguez-Castelan J, Mendez-Tapepa M, Carrillo-Portillo Y, Anaya-Hernandez A, Rodriguez-Antolin J, et al. *Hypothyroidism reduces the size of ovarian follicles and promotes hypertrophy of periovarian fat with infiltration of macrophages in adults rabbits*. Biomed Res Int. 2017; 2017:3795950.
662. Biondi B, Bartalena J, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahali GJ. *The European thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism*. Eur Thyroid J. 2015; 4:149-63.
663. Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, Atil A, Caskurlu T, Ergenokon E. *Sexual dysfunction in women with clinical hythyroidism and subclinical hypothyroidism*. J Sex Med. 2010; 7:2583-90.
664. Gambineri A, Patton L, Altieri P, Pagotto U, Pizzi C, Manzoli L, Pasquali R. *Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study*. Diabetes. 2012; 61:2369-74.
665. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P, et al. *Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue*. Reprod Biomed Online. 2009; 18:337-47.
666. Poppe K, Glinoeer D, Steirteghem AV, Tournaye H, Devroey P, et al. *Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women*. Thyroid. 2002; 12:997-1001.
667. Sharma N, Dutta D, Sharma LK. *Hyperprolactinemia in children with subclinical hypothyroidism*. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017; 9:350-4.
668. Goel P, Kahkasha, Narang S, Gupta BK, Goel K. *Evaluation of serum prolactin levels in patients of subclinical and overt hypothyroidism*. J Clin Diagn Res. 2015; 9:BC15-7.
669. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. *Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent pregnancy loss*. Fertil Steril. 2013; 100:1326-31.
670. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I. et al. *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association*. Endocr Pract. 2012; 18:988-1028.
671. Acharya N, Acharya S, Shukla S, Inarndar SA, Khatri M, Mahajan SN. *Gonadotropin levels in hypothyroid women of reproductive age group*. J Obstet Gynaecol India. 2011; 61:550-3.

672. Kumar P, Sait S. *Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction*. J Hum Reprod Sci. 2011; 4:2-7.
673. Hapon MB, Gamarra-Luques C, Jahn CA. *Short term hypothyroidism affects ovarian function in the cycling rat*. Reprod Biol Endocrinol. 2010; 8:14.
674. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, et al. *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1-47.