

ALTA FRECUENCIA DE TRASTORNOS TIROIDEOS EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

CECILIA E. CALVAR¹, SONIA V. BENGOLEA¹, SUSANA I. DEUTSCH¹, RICARDO HERMES²,
GUSTAVO RAMOS³, MARCELO LOYATO¹

¹Servicio de Endocrinología, ²División Laboratorio, ³División de Promoción y Protección de la Salud,
Hospital J. A. Fernández, Buenos Aires, Argentina

Resumen La prevalencia de trastornos tiroideos (TT) no ha sido suficientemente evaluada en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP). El propósito de esta investigación fue examinar dicha relación. En este estudio prospectivo de diseño caso-control, se incluyeron 194 mujeres. El grupo SOP consistió en 142 pacientes diagnosticadas por criterios Rotterdam 2003, y el grupo control incluyó a 52 mujeres sanas apareadas por edad. Se extrajeron muestras de sangre en ayuno para dosajes de T4 libre, tirotrófina, anticuerpos antiperoxidasa (ATPO), insulinemia y glucemia y se calculó el índice HOMA. Un total de 52 pacientes con SOP presentó autoinmunidad tiroidea (AIT+) y/o hipotiroidismo subclínico (HSC) (36.6%) (TT+) en comparación con 7 mujeres del grupo de control (13.5%), lo que representa una frecuencia cinco veces mayor de TT en pacientes con SOP en comparación con los controles (*odds ratio* ajustado: 5.6; IC 95%: 2.1-14.9; $p < 0.001$). Las pacientes TT+ tuvieron valores de insulinemia y HOMA significativamente más altos que aquellas sin trastornos tiroideos (TT-) ($p < 0.05$). Este estudio muestra una alta tasa de TT en mujeres con SOP asociada a mayores niveles de insulinemia y HOMA. Teniendo en cuenta que el SOP, el hipotiroidismo y la autoinmunidad tiroidea pueden tener un profundo impacto en la salud reproductiva, nuestros datos sugieren que las pacientes con SOP deberían ser evaluadas para descartar TT.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico, autoinmunidad tiroidea, hipotiroidismo

Abstract *High frequency of thyroid abnormalities in polycystic ovary syndrome.* The prevalence of thyroid abnormalities (TA) has not been sufficiently assessed in polycystic ovary syndrome (PCOS). Our aim was to evaluate this relationship. In this prospective study 194 women were included. The PCOS group consisted of 142 patients (diagnosed by Rotterdam 2003 criteria) and the control group included 52 age-matched healthy women. Fasting blood samples were drawn for free T4, thyrotropin, thyroperoxidase antibodies (TPOAb), fasting insulin, glucose and HOMA-IR were calculated. A total of 52 PCOS patients had either autoimmune thyroiditis (AIT+) and/or subclinical hypothyroidism (HSC) (36.6%) (thyroid abnormalities:TA+) compared with 7 women of the control group (13.5%), accounting for more than a five fold higher prevalence of TA in PCOS patients, compared with the age-matched controls (adjusted odds ratio: 5.6; CI 95%: 2.1 -14.9; $p < 0.001$). TA+ patients had significantly higher FI and HOMA-IR values than patients without thyroid abnormalities ($p < 0.05$). These results demonstrate a high rate of TA in young PCOS women, associated with higher levels of FI and HOMA-IR. As PCOS, hypothyroidism and thyroid autoimmunity may have a profound impact on reproductive health, our data indicate that PCOS patients should be screened for TA.

Key words: polycystic ovary syndrome, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las causas más frecuentes de consulta endocrinológica, afectando entre el 5 y 10% de las mujeres premenopáusicas.

La prevalencia de trastornos tiroideos (TT) en mujeres con SOP sigue siendo materia de debate. Varios estudios han demostrado una relación entre el SOP y la presencia de hipotiroidismo y anticuerpos antitiroideos^{1, 2}. En un estudio retrospectivo en el que evaluamos a 197 mujeres con SOP, informamos una alta prevalencia de hipotiroidis-

mo subclínico (HSC) y autoinmunidad tiroidea (AIT), con frecuencias de 26.3 y 20.3% respectivamente (Calvar C, Bengolea SV, Deutsch S, Castro Jozami L. Alta prevalencia de la enfermedad de tiroides en pacientes con SOP y su relación con los niveles séricos de LH. ENDO 2007. P1 358). Ganie y colaboradores informaron una prevalencia significativamente mayor de SOP en adolescentes eutiroides con tiroiditis linfocitaria crónica (TLC) en comparación con las controles sanas (46.8 vs. 4.3%)³. Además, un meta-análisis reciente indica que la prevalencia de AIT y los niveles plasmáticos de TSH en pacientes con SOP son significativamente superiores a los de los grupos control⁴.

Presentamos este estudio prospectivo que evalúa la prevalencia de TT en pacientes con SOP.

Recibido: 3-IV-2015

Aceptado: 29-VI-2015

Dirección postal: Dra. Cecilia E. Calvar, Santa Fe 3531, 1425 Buenos Aires, Argentina

e-mail: ceciliacalvar@gmail.com

Materiales y métodos

La población de este estudio prospectivo de diseño caso-control, consistió en 142 mujeres entre 17 y 43 años que fueron derivadas a nuestra consulta para la evaluación de SOP. El SOP se definió como la presencia de hiper androgenismo clínico y/o bioquímico y disfunción ovárica (oligoanovulación y/u ovarios poliquísticos en la ecografía), con la exclusión de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, tumor secretor de andrógenos, uso de drogas androgénicas, síndrome de Cushing y los síndromes de resistencia insulínica (RI) grave. Se consideró hiperandrogenismo clínico a un valor de la escala de Ferriman-Gallwey ≥ 8 . El hipotiroidismo se definió como TSH plasmática ≥ 4.2 $\mu\text{U}/\text{mL}$. El grupo control estuvo constituido por 52 mujeres de edades comprendidas entre 18 y 40 años con menstruaciones regulares que fueron referidas a nuestro hospital para estudios pre-ocupacionales, sin antecedentes de TT. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital y se realizó entre agosto de 2007 y diciembre de 2012. Todas las mujeres firmaron un consentimiento informado. El estudio se inició con la extracción de sangre en ayunas para el dosaje de T4 libre (T4L), TSH y anticuerpos anti-peroxidasa (ATPO). A las pacientes con hipotiroidismo se les indicó levotiroxina 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ vía oral. Se realizó una extracción de sangre con ayuno de 12 horas en la fase folicular temprana (día 3 al 7 del ciclo) o al azar en los casos de amenorrea, en estado de eutiroidismo. Las muestras de plasma se dividieron en alícuotas de inmediato y se mantuvieron congeladas (-20 °C) hasta la realización de las determinaciones. La glucemia se dosó en muestras frescas. Se calculó el índice de masa corporal (IMC: kg/m^2) y la distribución de la grasa con la medición de la circunferencia de la cintura (CC) expresada en centímetros. Las determinaciones se llevaron a cabo utilizando ensayos comerciales. En el autoanizador Vitros 5.1 (Johnson&Johnson) se dosó: glucemia, método glucosa oxidasa, VN: 70-110 mg/dl; colesterol HDL (HDL), método colesterol oxidasa, VN: > 40 mg/dl; colesterol LDL directo (LDL), método colesterol esterasa y colesterol oxidasa, VN: 100-130 mg/dl y triglicéridos, método lipasa glicerol quinasa, VN: < 150 mg/dl.

En el autoanizador Elecsys 2010 (Roche) se dosó por método de electroquimioluminiscencia (ECLIA): LH (VN: Fase folicular (FF) 2.4-12.6 mUI/ml, Fase lútea (FL) 1.0-11.0 mUI/ml), FSH (VN: FF 3.5-12.0 mUI/ml, FL 1.7-7.7 mUI/ml), estradiol (VN: FF 12.0-166.0 pg/ml, FL 43.0-210.0 pg/ml), TSH (VN: 0.30-4.20 $\mu\text{U}/\text{mL}$), T4L (VN: 0.95-1.7 ng/dl), ATPO (VN: 0-23 UI/ml), insulinemia (VN: 0-22.7 $\mu\text{U}/\text{mL}$). La testosterona total (T) se dosó por RIA (Diasource) (VN: 0.10-0.80 ng/ml).

Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron por debajo de 8% para todas las determinaciones. Se calculó el índice HOMA como la glucosa en ayunas (mmol/l) x insulina en ayunas ($\mu\text{U}/\text{mL}$) $\div 22.5$. Después de evaluar la distribución de normalidad de las muestras mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, los valores fueron expresados como media \pm desvío estándar. Para la comparación de variables continuas entre el grupo SOP y el grupo control se utilizó el modelo de análisis de covarianza para ajustar las diferencias de IMC entre los dos grupos. Para la evaluación de la diferencia estadística de variables continuas entre los pacientes con SOP con y sin TT se utilizó la prueba t de Student y el test de Mann-Whitney U cuando fue apropiado. Todas las variables categóricas se compararon mediante análisis de regresión logística binaria, con ajuste para el IMC. Por último, las asociaciones entre parámetros endocrinos y metabólicos se exploraron usando la prueba de correlación de Spearman. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo. Todos los análisis se realizaron con el SPSS 17.0 (Chicago, IL).

Resultados

Un total de 194 mujeres fueron incluidas en este estudio. El grupo SOP consistió en 142 pacientes (edad media de 24.5 ± 6.7 años; IMC: 29.1 ± 7.9) y el grupo control incluyó 52 mujeres (edad media de 26.3 ± 7.4 años; IMC: 24.3 ± 4.9). Las características clínicas de todas las pacientes se muestran en la Tabla 1. El análisis de las diferencias entre los grupos fue realizado con análisis ajustados por IMC debido a que las mujeres con SOP resultaron tener un IMC significativamente mayor que las controles ($p < 0.001$). Además presentaron un aumento de los niveles plasmáticos de andrógenos ($p < 0.001$), triglicéridos, insulina, HOMA y LH ($p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.01$ y $p < 0.05$, respectivamente) y menores de HDL ($p < 0.001$) respecto del grupo control (Tabla 1). En las mujeres con SOP se observó una correlación significativa entre los niveles séricos de insulina y HDL ($R = 0.440$; $p < 0.001$) y triglicéridos ($R = 0.471$; $p < 0.001$). No observamos correlación entre los niveles de testosterona y los diferentes lípidos dosados. En el grupo SOP, 43 pacientes (30.3%) (5 con diagnóstico previo) y solo una mujer en el grupo control presentaron HSC ($p < 0.001$). La prevalencia de ATPO positivos (AIT+) fue mayor en el grupo SOP en comparación con los controles (19 vs. 13.5%), sin alcanzar significancia estadística. En conjunto, 52 pacientes con SOP tuvieron AIT+ y / o HSC (36.6%) (TT+) en comparación con 7 mujeres en el grupo control (13.5%), lo que representa un aumento de más de cinco veces de la incidencia de TT en pacientes con SOP (*odds ratio* ajustado: 5.6; IC del 95%: 2.1 - 14.9; $p < 0.001$). Las mujeres con SOP tuvieron antes del tratamiento con levotiroxina un aumento significativo de las concentraciones de TSH (TSH 1) en comparación con las controles ($p < 0.001$). Los niveles de ATPO fueron similares entre ambos grupos (Tabla 1). No hubo diferencias significativas en el IMC, CC, glucemia, HDL, LDL, triglicéridos, estradiol, T, LH, FSH y TSH post tratamiento (TSH 2) entre las pacientes SOP con y sin TT (Tabla 2). Como era de esperar, las mujeres con TT+ tuvieron una elevación significativa de TSH 1 y ATPO ($p < 0.001$) en comparación con las mujeres SOP sin TT sin diferencias en los niveles de T4L. Encontramos que las mujeres SOP con TT presentaron niveles significativamente más altos de insulinemia y mayores valores de HOMA en comparación con las mujeres con SOP sin TT ($p < 0.05$) (Tabla 2). No observamos correlaciones significativas entre los niveles plasmáticos de TSH 1 o TSH 2 y el IMC, insulinemia, HOMA, HDL, LDL, estradiol, T, LH y FSH.

Discusión

Las mujeres con SOP tienen anovulación, infertilidad, mayor frecuencia de abortos y complicaciones en el

TABLA 1.— Características clínicas y bioquímicas de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) y controles

Variable	SOP N = 142	CONTROLES N = 52	Significancia estadística
Edad (años)	24.5 ± 6.7	26.3 ± 7.4	NS
IMC (kg/m ²)	29.1 ± 7.9	24.3 ± 4.9	p<0.001
CC (cm)	91.4 ± 17.9	81.2 ± 15.5	p<0.001
Glucemia (mg/dl)	85.2 ± 10.6	83.2 ± 15.5	NS
Insulinemia (μIU/ml)	14.7 ± 11.6	9.6 ± 4.6	p<0.01
HOMA	3.3 ± 2.8	1.9 ± 1	p<0.01
HDL (mg/dl)	52.5 ± 12.9	62.1 ± 16.7	p<0.001
LDL (mg/dl)	98.2 ± 27.9	99.1 ± 28.3	NS
TG (mg/dl)	121.6 ± 116	82.3 ± 36	p<0.05
LH (mIU/ml)	9.9 ± 6.3	5.7 ± 2	p<0.05
FSH (mIU/ml)	6.7 ± 4.7	6.9 ± 1.7	NS
Testosterona (ng/ml)	0.96 ± 0.46	0.37 ± 0.12	p<0.001
Estradiol (pg/ml)	55.2 ± 36	70.7 ± 24.9	NS
TSH 1 (μIU/ml)	3.4 ± 2.8	1.8 ± 0.9	p<0.001
T4 L (ng/dl)	1.24 ± 0.2	1.2 ± 0.2	NS
ATPO+ (%)	19	13.5	NS
Niveles de ATPO (IU/ml)	55.7 ± 163.4	33.1 ± 103.1	NS
HSC (%)	30.3	1.9	p<0.001
Trastornos tiroideos (%)	36.6	13.5	p<0.001

Nota: Valores expresados como media ± DS o %

IMC: Índice de masa corporal; CC: Circunferencia de cintura; TSH 1: TSH previo al tratamiento con levotiroxina; ATPO: Anticuerpo anti-peroxidasa; HSC: Hipotiroidismo subclínico; Trastornos tiroideos: HSC + ATPO+

embarazo^{5, 6}. Además, las alteraciones tiroideas (hipotiroidismo y AIT+) pueden conducir a infertilidad y mayor frecuencia de complicaciones del embarazo (aborto, parto prematuro, preeclampsia)⁷, por lo que la asociación de estas dos enfermedades podría conferir un mayor riesgo obstétrico.

En este estudio encontramos una alta prevalencia de TT en mujeres jóvenes con SOP (36.6%) en comparación con un grupo control de mujeres de edad similar (13.5%). La autoinmunidad tiroidea es la principal causa de hipotiroidismo primario en las áreas yodo suficientes. A pesar de que en nuestro estudio no todas las pacientes con SOP e HSC tenían ATPO positivo, la AIT es la etiología más probable. El SOP y la AIT tienen características patogénicas similares como la predisposición familiar, inflamación de bajo grado y elevación de adipocitoquinas⁸. La etiología de la AIT incluye la presencia de factores ambientales y susceptibilidad genética tal como genes de HLA DR3 y DR5 y ciertos alelos de moléculas de superficie celular CTLA-4 implicadas en la activación de células T⁹⁻¹¹. Del mismo modo, el papel de la genética en la etiopatogenia

del SOP se evidencia en la fuerte asociación en familiares de primer grado, siendo varios los genes identificados e involucrados en la susceptibilidad a padecerla¹². En las mujeres con SOP se ha observado elevación de citoquinas (IL-6, TNF-α y TGFβ), independientemente de la obesidad¹³. También se ha postulado que podría haber mecanismos autoinmunes involucrados en la patogenia del SOP^{14, 15}. De esta forma, algunas investigaciones han demostrado características histopatológicas de ooforitis autoinmune asociada con la presencia de anticuerpos antiovario en suero de pacientes con SOP^{16, 17}. La mayor prevalencia de AIT en mujeres que en hombres se ha relacionado con la presencia de estrógenos que funcionarían como potenciadores de la inmunidad humoral. Se ha descrito que en mujeres normales los niveles séricos de IL-6 correlacionan en forma positiva con los niveles de estrógenos y negativa con los de progesterona³. Como las pacientes con SOP suelen presentar oligo-anovulación y deficiencia en la secreción de progesterona por lo que pueden tener una proporción de estrógenos/progesterona aumentada-, se podría especular que el desequilibrio es-

TABLA 2.— Características clínicas y bioquímicas de mujeres con síndrome de ovario poliquístico con y sin trastornos tiroideos

Variable	Trastornos tiroideos + N = 52	Trastornos tiroideos - N = 90	Significancia estadística
Edad (años)	25.3 ± 6.9	24 ± 6.6	NS
IMC (Kg/m ²)	30 ± 7.7	29 ± 8	NS
CC (cm)	94.2 ± 16.8	89.8 ± 18.4	NS
Glucemia(mg/dl)	86.4 ± 12	84.6 ± 9.6	NS
Insulinemia (μIU/ml)	17.5 ± 13.2	13.1 ± 10.3	p<0.05
HOMA	3.9 ± 3.2	2.9 ± 2.5	p<0.05
HDL (mg/dl)	52.4 ± 13.1	52.6 ± 13	NS
LDL (mg/dl)	97.2 ± 28.3	98.7 ± 27.8	NS
Triglicéridos (mg/dl)	121.2 ± 94.9	122 ± 128.1	NS
LH (mIU/ml)	10.4 ± 7.2	9.6 ± 5.8	NS
FSH (mIU/ml)	6.5 ± 2.2	6.8 ± 5.6	NS
Testosterona (ng/ml)	0.98 ± 0.36	0.95 ± 0.5	NS
Estradiol (pg/ml)	54 ± 39.8	54.3 ± 34	NS
T4L (ng/dl)	1.27 ± 0.2	1.23 ± 0.131	NS
ATPO (IU/ml)	137.4 ± 248.1	7 ± 5.3	p<0.001
TSH 1 (μIU/ml)	5.3 ± 3.5	2.1 ± 1	p<0.001
TSH 2 (μIU/ml)	2.7 ± 1.6	2.1 ± 0.9	NS

Nota: Valores expresados como media ± DS.

IMC: Índice de masa corporal; CC: Circunferencia de cintura;

ATPO: Anticuerpos anti-peroxidasa; TSH 1: TSH previo al tratamiento con levotiroxina; TSH 2: TSH luego del tratamiento con levotiroxina

trógenos/progesterona, contribuiría a la mayor prevalencia de AIT en estas mujeres. En varias investigaciones se ha observado una alta prevalencia de AIT en mujeres con SOP, así como aumento de la prevalencia de características clínicas del SOP en niñas portadoras de tiroiditis crónica autoinmune³, lo que sugiere un posible vínculo patogénico entre la autoinmunidad y la cascada inflamatoria^{1, 2, 18}. Otros grupos también plantearon que habría mecanismos autoinmunes involucrados en la patogenia del SOP¹⁹. Nosotros especulamos, en base a nuestros resultados y las investigaciones mencionadas, que podría haber un potencial vínculo entre estas dos condiciones.

Las hormonas tiroideas afectan al metabolismo de los hidratos de carbono en el músculo esquelético y el tejido adiposo a través de la regulación transcripcional positiva del GLUT4 y la estimulación de la lipólisis específica de la grasa muscular. Estas acciones de las hormonas tiroideas interactúan con la insulina²⁰. En un modelo animal, la mutación en la isoforma α del receptor de hormonas tiroideas condujo a una disminución de la frecuencia cardíaca y RI²¹. Es bien conocido que entre el 50% y el 70% de las

pacientes con SOP tienen RI e hiperinsulinismo²², sin embargo la asociación entre el HSC y la RI en las mujeres con SOP sigue siendo controvertida^{2, 23-25}. Ganie encontró un incremento de los niveles plasmáticos de insulina en ayunas y del índice HOMA en 175 niñas adolescentes eutiroideas con TLC comparadas con controles sanas, lo que sugiere una relación patogénica entre autoinmunidad y RI³. Además, algunos estudios encontraron una asociación positiva entre los niveles de TSH y los de insulina en mujeres eutiroideas sanas así como en mujeres con SOP^{20, 26}. En concordancia, nosotros encontramos niveles elevados de insulina en ayunas y HOMA en nuestro grupo de mujeres SOP con TT+.

Los marcadores lipídicos del síndrome metabólico (HDL y triglicéridos) se correlacionaron con un mayor nivel de insulina, como fue previamente publicado²⁷.

Nuestro estudio tiene limitaciones. En primer lugar, no a todas las pacientes con SOP se les dosaron anticuerpos antitiroglobulina. Los ATPO son un marcador más sensible para el diagnóstico de AIT²⁸. En segundo lugar, no pudimos realizar ecografías tiroideas a todas

las pacientes con SOP. Por último, debido a la naturaleza observacional del estudio, no podemos descartar la presencia de otras posibles variables que podrían haber afectado los resultados.

En conclusión, este estudio muestra mayor frecuencia de HSC con niveles de TSH sérica más elevados en mujeres con SOP, así como mayor prevalencia de presencia de ATPO. Cuando el HSC y la presencia de autoinmunidad tiroidea humoral son considerados en conjunto, observamos una frecuencia mayor de cinco veces de trastornos tiroideos en pacientes con SOP en comparación con mujeres sanas. La presencia de HSC y/o AIT+ se asoció con niveles más altos de INS y HOMA.

Debido a que el SOP, hipotiroidismo y AIT pueden tener un profundo impacto en la salud reproductiva y en los factores de riesgo cardiovascular²⁹, nuestros datos sugieren que las pacientes con SOP deberían ser evaluadas para descartar TT. Se necesitan estudios de seguimiento longitudinales para aclarar la asociación entre el SOP y los TT, así como la relación de estos últimos con la RI.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Öffner AH, Gartner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 363-9.
- 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.
- Ganie MA, Kumar Marwaha R, Aggarwal R, Singh R. 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.
- Du D, Xuelian L. The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6: 880-9.
- Liu L, Tong X, Jiang L, Li TC, Zhou F, Zhang S. A comparison of the miscarriage rate between women with and without polycystic ovarian syndrome undergoing IVF treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176: 178-82.
- Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 673-83.
- Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 309-21.
- Bossowski A, Sawicka B, Szalecki M, et al. Analysis of serum adiponectin, resistin and leptin levels in children and adolescents with autoimmune thyroid disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 369-77.
- Weetman AP. Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum. *Clin Endocrinol* 2011; 74: 411-8.
- Kavvoura FT, Akamizu T, Awata T, et al. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3162-70.
- Gaberscek 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.
- Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 405-10.
- Tarkun I, Cetinarlan B, Turemen E, Canturk Z, Biyikli M. Association between circulating tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and insulin resistance in low grade inflammatory serum markers in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and their relationship to PPAR gamma gene variants. *Exp Clin Endocrin & Diab* 2008; 116: 481-6.
- Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bene MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 163-75.
- Hefler-Frischmuth K, Walch K, Huebl W, et al. Serologic markers of autoimmunity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010; 93: 2291-4.
- Lonsdale RN, Roberts PF, Trowell JE. Autoimmune oophoritis associated with polycystic ovaries. *Histopathology* 1991; 19: 77-81.
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36.
- Kachuei M JF, Kachuei A, Kexhteli AH. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 853-6.
- Fenichel P, Gobert B, Carre Y, Barbarino-Monnier P, Hieronimus S. Polycystic ovary syndrome in autoimmune disease. *Lancet* 1999; 353: 2210.
- Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Castro A, Casamitjana R, Ricart W. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3337-43.
- Liu YY, Schultz JJ, Brent GA. A thyroid hormone receptor α -gene mutation (P398H) is associated with visceral adiposity and impaired catecholamine-stimulated lipolysis in mice. *J Biol Chem* 2003; 278: 38913-20.
- 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.
- Ganie MA, Laway BA, Wani TA, 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.
- Celik C, Abali R, Tasdemir N, et al. Is subclinical hypothyroidism contributing dyslipidemia and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 615-8.
- Moran C, Azziz R, Weintrob N, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3451-6.
- Mueller A, Scho C, Dittich R, 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.
- Berneis K, Rizzo M, Hersberger M, et al. Atherogenic forms of dyslipidaemia in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 56-62.
- Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 58: 138-40.
- Pei YJ, Wang AM, Zhao Y, et al. Studies of cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome patients combined with subclinical hypothyroidism. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 553-6.