RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Revisión

Evaluación del status hormonal en infertilidad femenina. Una visión desde el punto de vista del endocrinólogo

CONCEPCIÓN ZAVALETA MJ[1]*, RAFAEL ROBLES LP[2,3], CORONADO ARROYO JC[4], LARRABURE TORREALVA G[5,3], GARNIQUE MONCADA M[6]

[1]Servicio de Endocrinología del Hospital Geriátrico San José. Lima, Perú.
[2]Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.
[3]Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
[4]Servicio de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Vesalio. Lima, Perú.
[5]Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima, Perú.
[6]Centro de Fertilidad y Reproducción Asistida. Lima, Perú.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 19 de junio de 2021
Revisión: 4 de agosto de 2021
Aceptado: 16 de agosto de 2021

Palabras clave:
Infertilidad femenina
anovulación
progesterona
reserva ovárica
hormonas

RESUMEN

La infertilidad actualmente no es considerada un problema de salud pública importante en Latinoamérica y en el mundo, pese al aumento de su incidencia, y al impacto económico y social con el que se asocia. Se define por la imposibilidad de lograr un embarazo después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección. El factor femenino es responsable del 50 % de los casos de infertilidad. Las principales causas de infertilidad femenina son alteración del factor ovárico (anovulación), enfermedad tubárica, adherencias pélvicas y endometriosis. Diversos trastornos endocrinos pueden originar desórdenes de la ovulación. La evaluación del status hormonal en la infertilidad femenina implica documentar una adecuada ovulación mediante el dosaje de progesterona en la fase media lútea; y evaluar la reserva ovárica mediante el dosaje de la hormona antimulleriana o el conteo de folículos ováricos antrales. Asimismo, es importante descartar causas endocrinas en las mujeres que presentan anovulación como patologías ováricas, desórdenes tiroideos, adrenales, hipofisiarios, entre otros, mediante el dosaje de ciertas hormonas, el cual debe realizarse de manera individualizada. En conclusión, es importante realizar una evaluación hormonal oportuna en las pacientes con infertilidad, para poder brindar un tratamiento adecuado y mejorar las tasas de fertilidad.

*Autor para correspondencia: marcio_conc_zav@outlook.es

Keywords:
Female infertility
anovulation
progesterone
ovarian reserve
hormones

A B S T R A C T

Infertility is not currently considered a major public health problem in Latin America and the world, despite the increase in its incidence, and the economic and social impact with which it is associated. It is defined by the inability to achieve a pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sex. The female factor is responsible for 50% of infertility cases. The main causes of female infertility are alteration of the ovarian factor (anovulation), tubal disease, pelvic adhesions and endometriosis. Various endocrine disorders can cause ovulation disorders. The evaluation of the hormonal status in female infertility involves documenting adequate ovulation by dosing progesterone in the mid-luteal phase; and evaluating ovarian reserve through antimullerian hormone dosing or antral ovarian follicle count. Likewise, it is important to rule out endocrine causes in women with anovulation such as ovarian pathologies, thyroid, adrenal, and pituitary disorders, among others, through the dosage of certain hormones, which must be done individually. In conclusion, it is important to perform a timely hormonal evaluation in patients with infertility, in order to provide adequate treatment and improve fertility rates

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es el estado de capacidad disminuida para concebir y tener descendencia. A diferencia de la esterilidad, no es un estado irreversible. La definición clínica actual de infertilidad es la incapacidad para concebir luego de 12 meses de relaciones sexuales frecuentes[1]. El femenino contribuyen con el 50 % de los casos de infertilidad[2].

La Organización Mundial de la Salud recomienda considerar la infertilidad como un problema de salud pública mundial. 15 % de las parejas en edad reproductiva son infértiles a nivel mundial[3]. La prevalencia de infertilidad es aproximadamente del 13 % en mujeres y 10 % en varones[1]. En Latinoamérica, existe una alta tasas de infertilidad secundaria, lo cual puede deberse a alteraciones de la salud sexual y reproductiva[4]. Tanto en Argentina como en el Perú, se postula que la situación es similar, sin embargo, actualmente no existen estudios publicados que permitan conocer el número de parejas afectadas por este problema. En el año 2013, un estudio peruano informó que el 4% de las mujeres entre 15 y 49 años eran infértiles[5].

Las principales causas identificables de infertilidad femenina son los desórdenes ovulatorios (25 %), endometriosis (25 %), adherencias pélvicas (11 %), bloqueo tubárico (11 %) e hiperprolactinemia (7 %)[2].

DESARROLLO:

Aunque la anovulación representa el 25-50 % de los casos de infertilidad femenina, inclusive en mujeres con alta sospecha clínica, como aquellas con ciclos irregulares, es importante evaluar la permeabilidad tubárica y el estado de la cavidad endometrial. La evaluación del estatus hormonal implica documentar una ovulación competente, evaluar la reserva ovárica y descartar trastornos endocrinos en mujeres con anovulación[2,6,7].

A. Anamnesis y examen físico:

En los ciclos regulares, el dolor abdominal bajo en la mitad del ciclo menstrual durante algunas horas y la mucosidad cervical abundante sugieren ovulación. Sin embargo, 10% de mujeres con estas características son anovulatorias o tienen insuficiencia lútea[6,8]. La anamnesis debe incluir hitos puberales, edad de menarquia, patrón de ciclos menstruales desde los dos primeros años después de la menarquia, consumo de medicamentos (anticonceptivos u otros medicamentos que afecten el eje gonadal), historia de embarazos previos, así como aparición de hirsutismo, acné, galactorrea, cambios de peso y sofocos[2,6].

El examen físico debe incluir la evaluación de medidas antropométricas como peso, talla e índice de masa corporal; la palpación de la glándula tiroidea; buscar signos de resistencia a la insulina como acantosis nigricans y acrocordones; y estigmas de endocrinopatías como el síndrome de ovario poliquístico y el

síndrome de Turner, entre otros[2,6]. Se debe documentar un adecuado desarrollo de los caracteres sexuales secundarios mediante el examen de mamas y los genitales externos[2,6,8].

B. Evaluación de la ovulación:

Dentro del ovario, múltiples folículos crecen bajo la influencia de la hormona folículo estimulante (FSH). Las células de la granulosa de estos folículos en crecimiento secretan estrógenos e inhibina B, los cuales subsecuentemente inhiben la secreción de FSH, por mecanismo de retroalimentación negativa[2,6,9,10]. Como resultado de la disminución del nivel de FSH, folículos adyacentes terciarios de esta cohorte experimentan atresia, y el folículo dominante es seleccionado naturalmente por su competencia biológica y continúa su crecimiento. Este folículo dominante continúa secretando estrógenos. El alto nivel persistente de estrógenos induce una liberación abrupta de hormona luteinizante (LH), y este aumento hormonal desencadena la ovulación. Después de la ovulación, el folículo dominante se transforma en un cuerpo lúteo, el cual secreta estrógeno y progesterona, y colapsa en caso de que no ocurra la fertilización, iniciándose la menstruación[2,6,9].

Mediante la realización de la ecografía ginecológica, se puede observar el crecimiento máximo del folículo dominante y la consiguiente disminución de tamaño, una vez eclosionado, por lo que se puede determinar el tiempo aproximado de ovulación[9].

La detección del pico de LH es muy sensible y específica para la ovulación y presenta gran precisión para determinar la capacidad de concepción. Sin embargo, no es un método ideal en anticoncepción. Antes del pico de LH, el nivel de estrógeno sérico aumenta y ocurren cambios en el moco cervical y a nivel salival. La progesterona es secretada por el cuerpo lúteo sólo después de la ovulación. La detección de progesterona puede confirmar retrospectivamente la ovulación. Debido a que la progesterona provoca un aumento de la temperatura corporal basal, la medición de esta puede ser útil para determinar la ovulación[6,9].

Los niveles de progesterona son bajos durante la fase folicular, con valores menores a 1.5 ng/ml, comenzando a elevarse justo antes del inicio de la elevación de LH, alcanzando su pico 6-8 días post ovulación. La medición de progesterona durante la fase lútea media, días 21 y 22, es usada frecuentemente para evaluar el estado ovulatorio. Niveles de progesterona en fase lútea menores a 3 ng/ml implican anovulación y mayores a 10 ng/ml, ovulación adecuada. Valores entre 3 y 10 ng/ml sugieren insuficiencia lútea, pero también pueden ser causados porque ha ocurrido la ovulación en un día diferente al que se suponía originalmente. Sin embargo, aunque muestras individuales de progesterona son aceptables en la práctica clínica, es importante saber que la progesterona exhibe secreción pulsátil y variación diurna[2,6].

C. Evaluación de la reserva ovárica:

La reserva ovárica refleja el número de ovocitos disponibles para la procreación. Existen marcadores bioquímicos y morfológicos que se correlacionan indirectamente con la reserva ovárica[11]. Para poder evaluar la reserva ovárica, se dispone principalmente de 2 métodos, la medición de hormona antimulleriana (HAM) y el conteo de folículos ováricos antrales por ecografía. La medición de FSH y estradiol el día 3 del ciclo menstrual es un marcador de reserva ovárica actualmente en desuso[2].

La HAM es una hormona producida por las células de la granulosa de los folículos primarios, preantrales y antrales pequeños[2]. Constituye el marcador de reserva ovárica de elección[12], correlacionándose sus niveles séricos con el conjunto de folículos ováricos en desarrollo[2], ocurriendo una disminución fisiológica a partir de los 35 años de edad, y acelerada a partir de los 40 años de edad[13]. Ofrece la ventaja de que se expresa independientemente de la secreción de la hormona liberadora de la gonadotrofina (GnRH), pudiendo ser medido en cualquier momento del ciclo menstrual, y es más sensible y precoz como indicador de reserva ovárica. En relación a sus limitaciones, la falta de estandarización limita la comparación entre los ensayos de HAM, y se conoce poco sobre los factores que influyen en los niveles séricos de HAM, lo que limita la interpretación de sus valores en un entorno clínico[12]. Valores menores a 1.66 ng/ml tienen una sensibilidad de 44-97 % y una especificidad de 41-100 % para predecir respuesta ovárica deficiente, aumentando el poder de predicción con valores menores a 0.78 ng/ml[14,15].

El conteo de folículos ováricos antrales constituye la representación anatómica de la HAM, existiendo buena correlación entre ambos métodos de evaluación de reserva ovárica[16]. La evaluación ecográfica del ovario puede usarse para demostrar el crecimiento del folículo dominante, la cual constituye la precondición necesaria para la ovulación. Durante la menstruación los folículos ováricos miden entre 4 y 9 mm de diámetro. Antes de la ovulación, el folículo dominante alcanza un diámetro entre 20-25 mm de diámetro. De esta manera, la demostración del crecimiento folicular y la rotura del folículo dominante, constituye la evidencia de que la ovulación ha ocurrido. Este examen ofrece ventajas como fácil de realizar, los resultados son inmediatos, y buena confiabilidad entre ciclos y observadores[2].

Representa el número de folículos antrales que miden entre 2 y 10 mm de diámetro, sumados, observados ecográficamente en la fase folicular temprana, los cuales pueden ser reclutados mediante técnicas de reproducción asistida. Las medidas de este conteo tienen una buena confiabilidad entre ciclos e interobservador en centros con ecografistas experimentados[17].

D. Desórdenes endocrinos y anovulación:

Muchas condiciones endocrinas permiten disfunción ovulatoria e infertilidad (Tabla 1).

1) Obesidad: Aproximadamente el 23% de mujeres en edad reproductiva son obesas. En una cohorte de 3029 parejas subfértiles, se encontró que la probabilidad de embarazo espontáneo declinaba linealmente cuando el índice de masa corporal de la mujer era mayor a 29 Kg/m2[18].

La obesidad ejerce un efecto negativo en el potencial reproductivo, principalmente por la afectación del eje

hipotálamo-hipófisis- ovario, esto podría deberse a los altos niveles de leptina circulantes en mujeres obesas, que puede llevar a la regulación disminuida de sus receptores en el cerebro. Además, se ha observado que en mujeres obesas eumenorreicas, la amplitud del pulso de LH está disminuida[19].

Existen alteraciones a nivel ovárico ocasionados por la obesidad. En estudios realizados en animales con obesidad inducida, los ovarios mostraron mayor número de folículos apoptóticos y oocitos de menor tamaño. En humanos, se describe alteraciones en la acomodación cromosómica de la metafase de los oocitos además, alteraciones en la función mitocondrial. Un importante mecanismo fisiopatológico para estas alteraciones es la lipotoxicidad y el ambiente de inflamación crónica propio de la obesidad. Un papel importante juega la leptina, cuyas concentraciones elevadas a nivel sérico y en el líquido folicular de mujeres con obesidad, han demostrado in vitro disminuir la producción de estrógenos y progesterona, lo que interfiere con el proceso de ovulación[20]. Asimismo, inhibe la estereidogénesis ovárica inducida por la insulina, y la producción de estradiol estimulada por LH[21].

Las mujeres obesas tienen hiperinsulinemia que incrementa la producción ovárica de andrógenos mediante activación de los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), así como aromatización periférica incrementada de andrógenos a estrógenos. La obesidad se asocia con disminución de la concentración plasmática de globulina fijadora a esteroides sexuales (SHBG) con aumento de la disponibilidad para tejidos diana de estrógenos y andrógenos[22].

En la figura 1, se describen las alteraciones fisiopatológicas que ocurren en las pacientes mujeres con obesidad y que predisponen al desarrollo de infertilidad.

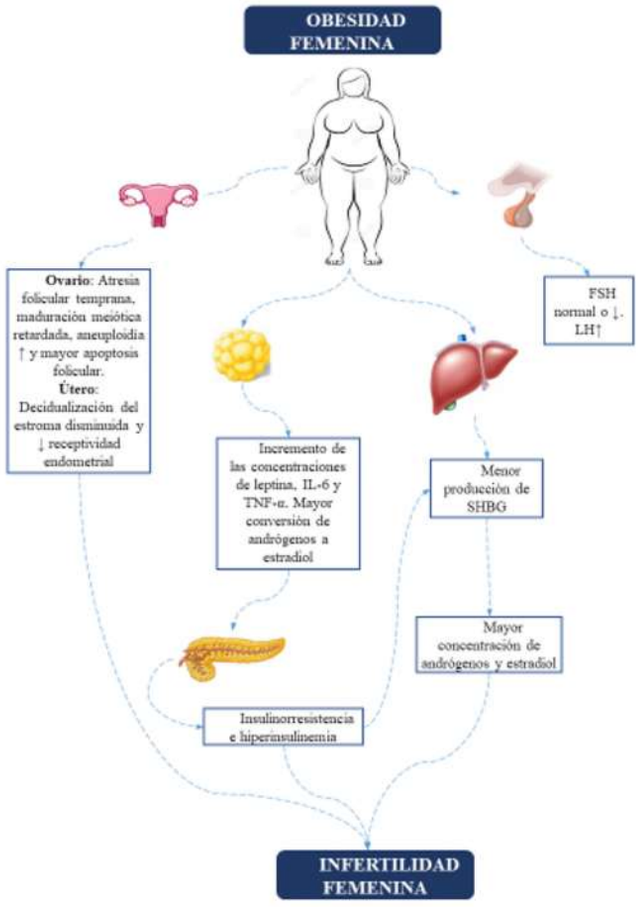

Figura 1. Impacto de la obesidad en la infertilidad femenina. FSH: hormona foliculoestimulante, LH: hormona luteinizante, SHBG: globulina fijadora de hormonas asexuales, IL-6: interleucina 6, TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

2) Amenorrea hipotalámica: Ocurre producto de un cambio del patrón de secreción episódica del del generador de pulsos de GnRH, con falla de la ovulación y amenorrea. Puede deberse a deficiencia congénita de GnRH, lesiones hipotalámicas o ser funcional. Se han reconocido 3 principales causas de amenorrea funcional: estrés, pérdida de peso y ejercicio de alta intensidad[7,23,24,25].

En el estudio realizado por Ral y cols, en el cual se compararon mujeres fértiles e infértiles entre 20 y 45 años, se encontró diferencia significativa entre los niveles FSH, LH, TSH y PRL. Los niveles de LH y FSH fueron significativamente menores en pacientes infértiles que en los controles, además estos niveles se correlacionaron negativamente con los niveles de prolactina. Esta variación de niveles se mantiene en todas las fases del ciclo menstrual[26].

3) Hiperprolactinemia: El valor normal de prolactina en mujeres no embarazadas oscila entre 3 y 25 ng/ml[27]. Los niveles elevados de prolactina pueden interferir con la pulsatilidad de GnRH[2], y causar alteración de la folículogénesis, por medio de reducción en el número de células de la granulosa por folículo y del líquido folicular rico en estradiol en folículos ováricos antrales[28]; disfunción ovulatoria y defectos en la fase lútea[2,29].

Los ensayos de prolactina son sensibles, específicos y estandarizados, pero su liberación es episódica, pudiendo variar a través del día y elevarse por desencadenantes como estrés, alimentos, flebotomía, estimulación mamaria, estrógenos y drogas (haloperidol, risperidona, quetiapina, amitriptilina, metoclopramida, domperidona, verapamilo, morfina, entre otras)[30]. Una vez obtenida un valor elevado de prolactina, debe repetirse antes de hacer el diagnóstico de hiperprolactinemia[2].

Las manifestaciones clínicas pueden variar de anormalidades menstruales, galactorrea o ciclos regulares con infertilidad. La secreción de GnRH es anormal en estos pacientes. Se ha descrito restauración de los ciclos ovulatorios, cuando el valor de prolactina se normaliza [31].

4) Desórdenes tiroideos:

4.1. Hipertiroidismo: La prevalencia de infertilidad en pacientes hipertiroideas es 5.8 %. La tirotoxicosis causa niveles incrementados de SHBG y estradiol. Los altos niveles de estradiol pueden deberse a: niveles incrementados de SHBG, concentraciones aumentadas de andrógenos, así como su tasa de conversión a estradiol[32]. También la respuesta de LH a GnRH se encuentra incrementada. Estos cambios hormonales podrían explicar las alteraciones menstruales. Además, se ha visto que, en el estado hipertiroideo, la leptina está incrementada, la cual podría afectar directamente la fertilidad. Otro factor que contribuye a la disminución de la fertilidad es la presencia de

anticuerpos antitiroideos, que están asociados a otras causas de infertilidad como endometriosis, falla ovárica prematura y anticuerpos antiovario[33,34].

4.2. Hipotiroidismo: La prevalencia de infertilidad en pacientes hipotiroideos es desconocida. Los mecanismos responsables son: metabolismo alterado de esteroides sexuales, debido al cleareance reducido de androstenediona y estrona que ocurre, así como una mayor aromatización hacia estradiol. Como la actividad de la SHBG está disminuida, el resultado es una disminución en las concentraciones plasmáticas de testosterona y estradiol. Asimismo, en pacientes con hipotiroidismo primario, se desarrolla hiperprolactinemia debido a la secreción hipotalámica de hormona liberadora de tirotropina (TRH). Por otro lado, ocurren alteraciones del ciclo menstrual (polimenorrea y menorragia), debido a la disminución de los factores VII, VIII, IX y XI. Se ha descrito disturbios en la secreción de GnRH que resultan en la liberación pulsátil anormal de LH y respuesta retardada a la GnRH[35].

4.3. Hipotiroidismo subclínico (SCH): En el estudio GESUS (estudio poblacional del suburbio general danés), se realizó un análisis retrospectivo de 11,254 mujeres con diagnóstico de SCH, definido como TSH > 3.7 mUI/L, encontrándose que se asoció significativamente con infertilidad[36]. Asimismo, en un estudio retrospectivo que comparó 244 mujeres infértiles y 155 mujeres sanas, usando como punto de corte TSH > 4.22, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue mayor en la población infértil (13,9%). En mujeres infértiles con SCH, que no se someten a técnicas de reproducción asistida, hay pocos datos de alta calidad sobre el uso de levotiroxina (LT4) y resultados del embarazo. Yoshioka y cols realizaron un estudio prospectivo de 69 mujeres infértiles con SCH tratadas con levotiroxina, y se encontró que la tasa de embarazo fue 84%[37].

En mujeres infértiles con hipotiroidismo subclínico, que se someten a fertilización en vitro (FIV), usando como punto de corte un valor de TSH superior a 4.2 o 4.5 mUI/l, diversos estudios han encontrado que las mujeres que reciben LT4, muestran mayores tasas de embarazo y nacimientos vivos, con menores tasas de aborto espontáneo[38,39]. La guía de la Asociación Americana de Tiroides plantea que existen datos insuficientes para recomendar el uso de levotiroxina en mujeres infértiles con SCH y anticuerpos negativos, que desean concebir, pero no por técnicas de reproducción asistida. Dosis de 25-50 ug/d conllevan riesgo mínimo[40].

5) Desórdenes adrenales:

5.1. Hiperplasia adrenal congénita (HSC): Presentan fertilidad reducida debido al bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, secundario al hiperandrogenismo, lo cual inhibe el ciclo hormonal normal resultando en anovulación. Estudios en mujeres con HSC clásica sugieren que concentraciones elevadas de progesterona juegan un rol importante en la prevención de la ciclicidad menstrual y la fecundidad. Asimismo, los valores elevados persistentemente de progesterona durante la fase folicular pueden interferir con la calidad del moco cervical, previniendo la penetración espermática. Adicionalmente, valores elevados de 17 hidroxiprogesterona durante la fase folicular pueden resultar en una maduración inadecuada endometrial y alterar la implantación embrionaria[41].

5.2. Enfermedad de Addison: La pérdida de andrógenos adrenales puede influir posiblemente en la fertilidad e incrementar los abortos espontáneos. Las enfermedades concomitantes como la enfermedad tiroidea y la falla ovárica prematura son posibles causas de fertilidad reducida en estos pacientes[42]. Aproximadamente 10-20% de estas pacientes desarrollan falla ovárica antes de los 40 años, debido a la reacción cruzada de algunos tejidos que expresan enzimas involucradas en la estereidogénesis como las células de la teca o de folículos en crecimiento[43].

6) Síndrome de ovario poliquístico (SOP): Es la endocrinopatía más frecuente en mujeres, afectando hasta el 10 % de mujeres en edad reproductiva, caracterizada por disfunción ovulatoria, hiperandrogenismo y alteraciones metabólicas. Se postula que el incremento de la hormona antimulleriana puede ser responsable de la foliculogénesis alterada, a través de la inhibición del reclutamiento de folículos primordiales y reduciendo la respuesta de los folículos reclutados a la FSH, previniendo la selección del folículo dominante[44]. En mujeres en edad reproductiva, la testosterona total oscila entre 20-70 ng/dl. Pacientes con SOP pueden tener niveles de testosterona total elevados, usualmente menores a 100 ng/dl[2], mientras que mujeres con HSC suelen tener valores mayores a 100 ng/dl[45]. Para confirmar la hiperandrogenemia, se prefiere la testosterona total, pues los rangos de referencia de testosterona libre varían según el ensayo empleado, pudiéndose calcular está última, cuando se dispone del valor de SHBG[2]. Otro parámetro importante es el índice de andrógenos libres, el cual representa un indicador del estado androgénico[46], y se calcula multiplicando la testosterona total (nmol/L) por 100, dividiendo este resultado entre la concentración de SHBG (nmol/L). Un valor mayor a 4.5 es diagnóstico[47]. El uso combinado de este índice, la testosterona total y la androstenediona definen con precisión hiperandrogenemia en el 90 % de pacientes con SOP[48].

CONCLUSIONES

Los trastornos endocrinos juegan un papel determinante en la evaluación de la infertilidad femenina. Documentar la edad de la paciente, evaluar la reserva ovárica y descartar endocrinopatías asociadas, constituyen variables fundamentales para un manejo reproductivo exitoso. El papel de la endocrinología reproductiva ha sido y seguirá siendo transcendental para el entendimiento y manejo de la infertilidad de las parejas.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores no presentaron ningún conflicto de interés para poder elaborar el manuscrito.

Tabla 1. Evaluación hormonal de los diferentes desórdenes anovulatorios. LH: hormona luteinizante, FSH: hormona foliculoestimulante, PRL: prolactina, TSH: hormona estimulante de la tiroides, 17-OH-P: 17 hidroxiprogesterona, E2: estradiol.

DESORDEN ANOVULATORIO	FSH	LH	PRL	TSH	17-OH-P	E_2
Síndrome de ovario poliquístico	↔	↑	↔	↔	↔	↔
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica	↔	↔	↔	↔	↑	↔
Hiperprolactinemia	↓	↓	↑	↔	↔	↓
Amenorrea hipotalámica	↔↓	↔↓	↔	↔	↔	↓
Hipotiroidismo primario	↔	↔	↑	↑	↔	↔
Falla ovárica prematura	↑	↑	↔	↔↑	↔	↓

BIBLIOGRAFÍA

1. **Datta J, Palmer MJ, Tanton C, Gibson LJ, Jones KG, Macdowal W, et al.** Prevalence of infertility and help seeking among 15000 women and men. Hum Reprod 2016; 31:2108.
2. **Strauss JF, Barbieri RL,** Yen SSC. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 8th Edition. USA. 2019.
3. **Vayena E, Peterson HB, Adamson D, Nygren KG.** Assisted reproductive technologies in developing countries: are we caring yet? Fertil Steril. 2009; 92:413-6.
4. **Neciosup V.** Problemas de Política y Estado Situacional de las técnicas de reproducción humana asistida en el Perú. Departamento de Investigación Documentaria Parlamentaria del Congreso de la República del Perú 2018. 2018:20-24.
5. **Roa Meggo Y.** La infertilidad como problema de salud pública en el Perú. Rev Peru Ginecol Obste. 2011; 58:79-85.
6. **Weiss RV, Clapauch R.** Female infertility of endocrine origin. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58):144-152.
7. **Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K.** Endocrine disorders & female infertility. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25:861-73.
8. **Wung LR, Hung YE.** Management of anovulatory infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2012; 26:757-6.
9. **Su HW, Yi YC, Wei TY, Chang TC, Cheng CM.** Detection of ovulation, a review of currently available methods. Bioeng Transl Med. 2017; 2:238-46.
10. **Wen J, Huang K, Du X, Zhan H, Ding T, Zhang C, et al.** Can Inhibin B Reflect Ovarian Reserve of Healthy Reproductive Age Women Effectively? Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12:626534.
11. **Stadtmauer LA, Tran M, Kovac A, Tur Kaspa I.** Ultrasound and Ovarian Reserve. In: Ultrasound Imaging in Reproductive Medicine. Stadtmauer L, Tur Kaspa I. Springer, Cham. 2019.
12. **Moolhuijsen LME, Visser JA.** Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105:3361-73.
13. **De Kat AC, van der Schouw YT, Eijkemans MJ, Herber-Gast GC, Visser JA, Verschuren WMM, et al.** Back to the basics of ovarian aging: a population-based study on longitudinal anti-Müllerian hormone decline. BMC Med. 2016; 14:151.
14. **La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio Carducci A, et al.** Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update. 2010; 16:113-30.
15. **Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al.** Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. Hum Reprod Update. 2013; 19:26-36.
16. **Sabek E, Saleh O, Ahmed H.** Ultrasound in evaluating ovarian reserve, is it reliable? Egypt J Radiol Nucl Med. 2015; 46:13433-48.
17. **Ulrich ND, Marsh EE.** Ovarian Reserve Testing: A Review of the Options, Their Applications, and Their Limitations. Clin Obstet Gynecol. 2019; 62:228-37.
18. **Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, et al.** Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. Hum Reprod. 2008; 23:324-28.
19. **Broughton DE, Moley KH.** Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. Fertil Steril. 2017; 107:840-47.
20. **Rachoń D, Teede H.** Ovarian function and obesity--interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. Mol Cell Endocrinol. 2010; 316:172-9.
21. **Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G.** Obesity as disruptor of the female fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2018; 16:22.
22. **Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S, et al.** Female infertility: which role for obesity? Int J Obes Suppl. 2019; 9:65-72.
23. **Gordon CM.** Functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med. 2010; 263:365-71.
24. **Caronia LM, Martin C, Welt CK, Sykiotis GP, Quinton R, Thambundit A, et al.** A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med. 2011; 364:215-25.
25. **Linna MS, Raevuori A, Haukka J, Suvisaari JM, Suokas JT, Gissler M.** Reproductive health outcomes in eating disorders. Int J Eat Disord. 2013 ;46):826-33.
26. **Lal RZ, Biyani S, Lodha R.** Correlation of Thyroid Hormones with FSH, LH and Prolactin in Infertility in the Reproductive

Age Group Women. IAIM, 2016; 3:146-50.
27. **Whitehead SJ, Cornes MP, Ford C, Gama R.** Reference ranges for serum total and monomeric prolactin for the current generation Abbott Architect assay. Ann Clin Biochem. 2015; 52(Pt 1):61-66.
28. **Porter MB, Brumsted JR, Sites CK.** Effect of prolactin on follicle-stimulating hormone receptor binding and progesterone production in cultured porcine granulosa cells. Fertil Steril. 2000; 73:99-105.
29. **Aisaka K, Yoshida K, Mori H.** Analysis of clinical backgrounds and pathogenesis of luteal-phase defect. Horm Res. 1992; 37(Suppl 1):41-7.
30. **Saleem M, Martin H, Coates P.** Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. Clin Biochem Rev. 2018; 39:3-16.
31. **Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al.** Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:273-88.
32. **Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, Balaiah D, Shah R.** Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. J Postgrad Med. 1993; 39:137-41.
33. **Mintziori G, Kita M, Duntas L, Goulis DG.** Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management. J Endocrinol Invest. 2016; 39:849-53.
34. **Ayesha, Jha V, Goswami D.** Premature Ovarian Failure: An Association with Autoimmune Diseases. J Clin Diagn Res. 2016; 10: QC10-QC12.
35. **Krassas GE, Poppe K, Glinoer D.** Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev. 2010; 31:702-55.
36. **Bergholdt HK, Bathum L, Kvetny J, Rasmussen DB, Moldow B, Hoeg T, et al.** Study design, participation and characteristics of the Danish General Suburban Population Study. Dan Med J. 2013; 60:A4693.
37. **Bhatt SJ., Holden EC, Seungdamrong A.** Thyroid Dysfunction and Infertility. In: Thyroid Disease and Reproduction. Eaton J. Springer, Cham. 2019.
38. **Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AAE.** Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. Endocr Pract. 2010; 16:792-7.
39. **Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM.** Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril. 2011; 95:1650-4.
40. **Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al.** 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017; 27:315-89.
41. **Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisén L, et al.** Fertility and pregnancy outcome in womem with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase defficiency. Hum Reprod. 2008; 23:1607-13.
42. **Ambrosi B, Barbetta L, Morricone L.** Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. J Endocrinol Invest. 2003; 26:698-702.
43. **Bensing S, Giordano R, Falorni A.** Fertility and pregnancy in women with primary adrenal insufficiency. Endocrine. 2020; 70:211-17.
44. **Rosenfield RL, Wroblewski K, Ehrmann DH.** Antimüllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries. Fertil Steril. 2012; 98:242-9.
45. **Lomba AA, Santrich M, Bermudez CG, Salazar L, Muriel AB, Gomez M, et al.** Non-classic congenital adrenal hyperplasia clinics characteristics and treatment response cohort study. Endocrine Abstracts. 2018.
46. **Al Kindi MK, Al Essry FS, Al Essry FS, Mula-Abed WA.** Validity of serum testosterone, free androgen index, and calculated free testosterone in women with suspected hyperandrogenism. Oman Med J. 2012; 27:471-4.
47. **Bui HN, Sluss PM, Hayes FJ, Blincko S, Knol DL, Blankestein MA, et al.** Testosterone, free testosterone, and free androgen index in women: Reference intervals, biological variation, and diagnostic value in polycystic ovary syndrome. Clin Chim Acta. 2015; 450:227-32.
48. **Pasquali R, Zanotti L, Fanelli F, Mezzullo M, Fazzini A, Morselli Labate AM, et al.** Defining hyperandrogenism in women with Polycystic Ovary Syndrome: A Challenging Perspective. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:2013-22.