

Autoinmunidad tiroidea en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico

Thyroid autoimmunity in women with polycystic ovary syndrome

Gisel Ovies Carballo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

Emma Alonso Domínguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2289-0345>

Gilda Monteagudo Peña¹ <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

Manuel Gómez Alzugaray¹ <https://orcid.org/0000-0003-2590-4367>

¹Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. govies@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las bases fisiopatológicas del Síndrome de ovario poliquístico pueden predisponer a mayor riesgo de autoinmunidad a las mujeres que tienen esta condición y existen evidencias, aunque escasas, de mayor prevalencia de autoinmunidad tiroidea en ellas.

Objetivos: Determinar la frecuencia de marcadores serológicos de autoinmunidad tiroidea en mujeres con Síndrome de ovario poliquístico e identificar si existe asociación entre la presencia de ellos y las concentraciones de progesterona y testosterona.

Métodos: Se realizó un estudio en 50 mujeres con Síndrome de ovario poliquístico y 50 sin el síndrome. Se realizaron determinaciones de autoanticuerpos tiroideos (anti tiroglobulina (Anti-Tg) y anti peroxidasa (anti-TPO) a las mujeres de ambos grupos de estudio. Se realizaron determinaciones de hormonas (testosterona y progesterona) solo al grupo de estudio de mujeres con SOP. Se crearon categorías por anticuerpos: Positivo si los títulos fueron superior al rango de referencia y negativo dentro del rango. Se consideró respuesta autoinmune positiva, cuando al menos uno de los anticuerpos se encontró elevado. Para la asociación entre la presencia de autoinmunidad y las variables independientes se hicieron análisis bivariados mediante comparación de medias y test no paramétricos. Se consideró un nivel de significancia de $\alpha = 0,05$.

Resultados: En las mujeres con Síndrome de ovario poliquístico, 62 % mostraron anticuerpos positivos y 14 % en las sin el síndrome. En las mujeres sin síndrome, de las 7 mujeres con marcadores de autoinmunidad positivos, en 6 (85,7 %) el anti-Tg fue el que dio positivo. No hubo diferencias significativas en cuanto a la asociación con los niveles de testosterona y progesterona.

Conclusiones: Las mujeres con Síndrome de ovario poliquístico tienen mayor frecuencia de desarrollar respuesta autoinmune tiroidea, independiente de los niveles de progesterona y testosterona.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico; enfermedad autoinmune tiroidea; anticuerpos antitiroideos.

ABSTRACT

Introduction: The physio-pathological bases of polycystic ovary syndrome may predispose women with this condition to a higher risk of autoimmunity and there is evidence, albeit scarce, of higher prevalence of thyroid autoimmunity in them.

Objectives: Determine the frequency of serological markers of thyroid autoimmunity in women with polycystic ovary syndrome and identify whether there is an association between the presence of them and progesterone and testosterone concentrations.

Methods: A study was conducted in 50 women with polycystic ovary syndrome and 50 without the syndrome. Determinations of thyroid autoantibodies (anti-thyroglobulin (Anti-Tg) and anti-peroxidase (anti-TPO) were made to women in both study groups. Hormone determinations (testosterone and progesterone) were made only to the study group of women with PCOS. Categories were created by antibodies: Positive if the titles were greater than the reference range, and negative if within the range. It was considered a positive autoimmune response when at least one of the antibodies was found increased. For the association between the presence of autoimmunity and independent variables, bivariate analyses were performed by means comparison and non-parametric tests. It was considered a significance level of $\alpha=0.05$.

Results: In women with polycystic ovary syndrome, 62% showed positive antibodies and 14% in those without the syndrome. In women without the syndrome, of the 7 women with positive autoimmune markers, in 6 (85.7%) the anti-Tg was the one that tested positive. There were no significant differences in the association with testosterone and progesterone levels.

Conclusions: Women with polycystic ovary syndrome are more often able to develop thyroid autoimmune response, independently from the progesterone and testosterone levels.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; autoimmune thyroid disease; antithyroid antibodies.

Recibido: 05/04/2020

Aprobado: 16/07/2020

Introducción

Existe una relación marcada entre el sistema endócrino y el sistema inmunológico, y en particular con las hormonas de la reproducción. Ejemplo de ello es el efecto que estas ejercen sobre las distintas poblaciones de leucocitos (linfocitos T y B, células NK, granulocitos y macrófagos), así como sobre la producción y liberación de citoquinas y proteínas inmunoregulatoras.^(1,2,3,4,5,6,7)

Baraño⁽⁷⁾ en una revisión sobre el papel de las hormonas sexuales en el sistema inmunológico concluye que los estrógenos estimulan la producción de anticuerpos, reducen el número y la actividad de las células NK, aumentan el número y la actividad de los granulocitos y macrófagos, así como aumentan la respuesta tipo Th2 por tanto, promueven la respuesta inmunitaria. Por otro lado, la progesterona inhibe la activación y la proliferación linfocitaria, aumenta la apoptosis de los linfocitos T y B, inhibe la generación y la actividad de células killer-T, inhibe la producción de anticuerpos y reduce las citoquinas Th1 y los andrógenos aumentan los linfocitos T citotóxicos CD8+, reducen la población de células pre-B en la médula ósea, no tienen efecto sobre los linfocitos B periféricos y estimulan la respuesta Th1.

Partiendo de estos basamentos fisiológicos y de que el Síndrome de ovario poliquístico (SOP) se caracteriza por un desbalance hormonal, pudieran tener una mayor predisposición a padecer enfermedades autoinmunes. Estas mujeres a pesar de ser frecuentemente hiperandrogénicas, están expuestas de forma mantenida y acíclica a los estrógenos, debido a una mayor conversión de precursores androgénicos en tejidos periféricos que provoca que estas pacientes exhiban un hiperestrogenismo con niveles elevados de estrona y estradiol libre; a lo que se le suma muy bajos niveles de progesterona por la anovulación crónica.

Además, aunque los estudios al respecto son escasos y existen diferencias en cuanto a sus diseños metodológicos, los resultados apuntan a una mayor frecuencia de trastornos autoinmunes tiroideos en las mujeres con SOP.^(8,9,10,11) Por tanto, partiendo de los supuestos teóricos antes expuestos, de las escasas evidencias científicas y de la no existencia de estudios que aborden la temática en nuestro medio, se realizó esta investigación con los siguientes objetivos generales: determinar la frecuencia de marcadores serológicos de autoinmunidad tiroidea en mujeres con SOP e identificar si existe asociación entre la presencia de ellos y los niveles de progesterona y testosterona.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal en 50 mujeres con SOP y 50 sin el síndrome y sin antecedentes de enfermedad autoinmune. Se determinó anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg) y antiperoxidasa (anti-TPO) a todas y a las con SOP, testosterona total y progesterona. La determinación de testosterona total se realizó entre el 3 y 5 día del ciclo menstrual, si menstruaban regularmente y si estaban en oligomenorrea o amenorrea en cualquier momento. La progesterona se realizó entre el 21 y 23 día del ciclo solo si menstruaban regularmente. Se crearon categorías con cada anticuerpo evaluado, se designó positivo cuando los títulos fueron superior al rango de referencia establecido y negativo cuando se encontraron dentro del rango de referencia. Se consideró respuesta autoinmune positiva cuando al menos uno de los títulos de anticuerpos correspondientes se encontró elevado. Los valores de testosterona se categorizaron como normal y elevada y los de progesterona como ovuladora o anovuladora. Las mujeres que estaban en oligomenorrea o amenorrea se consideraron anovuladoras. Para cada anticuerpo se mostraron frecuencia de pacientes en cada categoría (“positiva” o “negativa”) según grupos de estudio y se compararon mediante prueba de Chi². Para establecer si existía asociación entre la presencia de autoinmunidad y cada una de las variables independientes se hicieron análisis bivariados mediante comparación de medias y test no paramétricos del tipo de pruebas de Chi cuadrado y Prueba exacta de Fisher. En todos los casos se consideró un nivel de significancia de $\alpha=0,05$. En todos los casos se solicitó consentimiento informado y se tuvo presente los aspectos éticos.

Resultados

En la Tabla 1 se expone la frecuencia de positividad o no de marcadores serológicos de autoinmunidad tiroidea tanto en mujeres con SOP, como en mujeres sin el síndrome. De las primeras, 62,0 % mostraron niveles elevados de anticuerpos contra antígenos del tiroides, mientras que esto solo ocurrió en 14,0 % de las mujeres sin el síndrome, lo cual tuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,0001$).

Tabla 1 - Distribución de los marcadores serológicos de autoinmunidad tiroidea en mujeres con SOP y sin SOP

Autoanticuerpos tiroideos	SOP		No SOP		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Positivos	31	62,0	7	14,0	38	38,0
Negativos	19	38,0	43	86,0	62	62,0
Total	50	100	50	100	100	100

Prueba de Chi²
 $p < 0,0001$

Al realizar un análisis similar, pero teniendo en cuenta el tipo de anticuerpo, se encontró que en las mujeres con SOP 42,0 % tuvo ambos anticuerpos en rango de positividad, 35,4 % mostró solo elevación del anti-Tg y 22,6 % del anti-TPO. En el caso de las mujeres que no tenían diagnóstico de SOP, en 6 (85,7 %) el anti-Tg fue positivo, 14,3 % tuvo positivo ambos anticuerpos y ninguna mostró positividad para el anti-TPO; diferencia esta estadísticamente significativa ($p<0,0001$) (tabla 2).

Tabla 2 - Distribución de los tipos de marcadores serológicos de autoinmunidad tiroidea positivos en mujeres con SOP y sin SOP

Autoanticuerpos tiroideos	SOP		No SOP		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Anti-TPO	7	22,6	0	0,0	7	18,4
Anti-Tg	11	35,4	6	85,7	17	44,7
Ambos positivos	13	42,0	1	14,3	14	36,9
Total	31	100,0	7	100,0	38	100,0

Prueba de Chi²
 $p < 0,0001$

La asociación entre los niveles de progesterona, de acuerdo a si está en rango ovulatorio o no en las mujeres con SOP y la positividad o no de los anticuerpos estudiados se presentan en la tabla 3. Se observa que más de la mitad de las pacientes (59,1 %) anovuladoras tenían anticuerpos positivos. En el caso de las ovuladoras, que fue un grupo minoritario, de las 6 pacientes, en 5 (83,3 %) también los anticuerpos fueron positivos ($p > 0,05$).

Tabla 3 - Asociación entre niveles de progesterona en mujeres con SOP y marcadores serológicos de autoinmunidad tiroidea

Autoanticuerpos tiroideos	Progesterona ovulatoria		Progesterona anovulatoria		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Positivos	5	83,3	26	59,1	31	62,0
Negativos	1	16,7	18	40,9	19	38,0
Total	6	100	44	100	50	100

Prueba de Chi²
 $p > 0,05$

En cuanto la asociación entre los niveles de testosterona y la positividad o no de los anticuerpos antitiroideos, se aprecia que 47,8 % de las que tenían concentraciones normales de esta hormona presentaron anticuerpos negativos, mientras que 29,6 % de las que tenían niveles elevados también los anticuerpos fueron negativos, sin mostrar diferencias significativas estadísticamente. ($p > 0,05$) (tabla 4).

Tabla 4 - Asociación entre los niveles de testosterona en mujeres con SOP y marcadores serológicos de autoinmunidad tiroidea

Autoanticuerpos tiroideos	Testosterona elevada		Testosterona normal		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Positivos	19	70,4	12	52,2	31	62,0
Negativos	8	29,6	11	47,8	19	38,0
Total	27	100	23	100	50	100

Prueba de Chi²
 $p > 0,05$

Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran una mayor prevalencia de respuesta autoinmune tiroidea en las mujeres que tienen diagnóstico de SOP, resultados que coinciden con los de otros autores.^(8,12,13,14) Tal es el caso del estudio multicéntrico realizado por *Janssen* y otros⁽⁸⁾ que incluyó 175 pacientes con SOP y 168 sin SOP y plantea una prevalencia tres veces mayor de enfermedad tiroidea autoinmune en las mujeres con SOP respecto a las controles pareadas por

edad; dichos autores correlacionan esta alta prevalencia con un aumento en la relación estrógenos/progesterona. Además, este estudio⁽⁸⁾ encontró 26,9 % de casos positivos para anticuerpos antitiroideos, mientras que en el grupo control solo 8,3 % tuvo anticuerpos detectables, para una diferencia significativa.

En el 2013, *Garelli* y otros⁽⁹⁾ estudiaron 113 mujeres con SOP y 100 mujeres sanas y el 27 % de las que tenían el síndrome además presentaron tiroiditis autoinmune en contraste con solo 8 % de las que no tenían SOP. Estos porcentajes son inferiores a la frecuencia detectada en el presente estudio, lo cual se considera que esté relacionado a que estos autores investigaron la enfermedad clínica y este trabajo se centró en la determinación de marcadores serológicos, los cuales pueden preceder en años a la enfermedad clínica y por consiguiente es de esperar que los porcentajes sean superiores.^(8, 10,12,13)

Petriková J y otros⁽¹⁰⁾ estudiaron 64 mujeres con diagnóstico del síndrome y 68 sin este y se detectó una diferencia significativa en cuanto a la positividad de los anticuerpos anti TPO entre ambos grupos (18,75 % vs 7,35 %) en correspondencia a los resultados de esta investigación. *Ashraf* y otros⁽¹¹⁾ realizaron un estudio a la inversa, evaluaron 75 pacientes con tiroiditis linfocítica crónica eutiroidea y 46 sanas e informaron que en las primeras, la prevalencia de SOP fue de 46,8 % mientras que en las que no presentaba la tiroiditis la prevalencia fue solo de 4,3 %.

Actualmente se han publicado estudios realizados en diferentes poblaciones y todos confirman que la frecuencia de autoinmunidad tiroidea es significativamente mayor en la mujeres con SOP que en las que no tienen el síndrome.^(12,13,14) Entre ellos está el de *Hepsen* y otros⁽¹²⁾ que estudiaron 84 mujeres con SOP y 106 mujeres sin el síndrome y encontraron que la prevalencia de positividad de anticuerpos anti-TPO y anti-Tg en las pacientes con SOP fue significativamente mayor en comparación con los controles.

Romitti y otros⁽¹⁴⁾ publicaron en 2018 un metanálisis y revisión sistemática sobre el tema y plantean que la enfermedad tiroidea autoinmune se detectó en 315 (26,03 %) de 1 210 mujeres con SOP y en 96 (9,72 %) de 987 controles sanos. La estratificación geográfica reveló la presencia de esta afección en 28,91, 21,8 y 26,57 % de pacientes con SOP y en 8,59, 7,82 y 20,51 % de mujeres sanas de Asia, Europa y América del Sur, respectivamente.

Por su parte, un estudio realizado en mujeres danesas con SOP demostró una alta frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune.⁽¹⁵⁾ Sin embargo, otros autores^(16,17) reportan una prevalencia similar tanto en las mujeres con SOP que en los controles. Además, existen publicaciones^(18,19) de casos de mujeres con diagnóstico de SOP y la presencia de enfermedad de Graves, lo que revela aún más la asociación entre SOP y autoinmunidad tiroidea.

Tanto los resultados de la literatura antes expuestos; como los de esta investigación, apoyan el supuesto teórico de que en el SOP se dan condiciones fisiopatológicas, como el desequilibrio hormonal antes referido que aumentan el riesgo a desarrollar fenómenos autoinmunes y en particular autoinmunidad tiroidea (AIT). Sin embargo, no cabe duda que estamos ante un fenómeno sumamente complejo en el que interviene múltiples factores y no solo está determinado por el desbalance hormonal característico del síndrome. Consideramos que tanto el SOP como la AIT tienen características patogénicas similares y se dan mecanismos comunes entre ambos procesos que pudieran estar determinados genéticamente, así como fenómenos proinflamatorios.

A nivel del cromosoma 2q 33-36 existen genes involucrados en ambos procesos, el gen que codifica para el receptor CTLA-4, homólogo a CD28, sobre el que actúan moléculas B7 y que se expresa en linfocitos T CD4+ y CD8+ recién activados; y cuya función es inhibir la activación de linfocitos T y así contrarrestar las señales liberadas por CD28 y que junto a las moléculas del CMH de clase II confieren una susceptibilidad de 50 % de presentar enfermedad tiroidea autoinmunitaria,⁽²⁰⁾ así como el gen del IRS-1 involucrado con la resistencia a la insulina característica del SOP;^(20,22) fenómeno este que se ha relacionado con una mayor predisposición a desarrollar AIT.⁽²³⁾ En este sentido, *Politi*⁽²⁴⁾ informó que pacientes que tiene RI presentan una mayor proporción de anticuerpos antitiroideos que la población general (12,5 % contra 20 %).

Además, en las mujeres con SOP se ha observado elevación de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α ,) independientemente de la obesidad.^(25,26,27) También se ha postulado que podría haber

mecanismos autoinmunes involucrados en la propia patogenia del SOP e incluso ovaritis autoinmune⁽²⁸⁾ demostrada por la presencia de anticuerpos antiovario en el suero de estas pacientes. Se sabe que las personas que padecen de una enfermedad autoinmune son más propensas a tener otras asociadas, lo que se basa en el origen común de ellas. De ahí, que se haya traspolado a este fenómeno poliautoimmune el termino tautología, que proviene de un vocablo griego y que hace referencia a la repetición de un mismo pensamiento a través de distintas expresiones, surgiendo así, la tautología autoinmune que plantea que las enfermedades autoinmunes son la misma cosa, y que solo varía la expresión clínica en función del órgano afectado.⁽²⁹⁾

Por su parte, en el análisis realizado sobre los niveles de progesterona y la positividad de los anticuerpos, llama la atención que tanto en las ovuladoras como anovuladoras la mayoría tenían anticuerpos positivos, lo que coincide con los resultados del estudio multicéntrico antes mencionado,⁽⁸⁾ en el que no hubo diferencias significativas entre las mujeres con anticuerpos positivos y negativos relacionados con los valores de progesterona. Sin embargo, un estudio realizado en 2015,⁽³⁰⁾ demuestra una asociación entre la aparición de respuesta autoinmune tiroidea en mujeres con SOP y la relación estrógeno/progesterona.

Al analizar el comportamiento de los niveles de los anticuerpos con respecto a los valores de testosterona, la respuesta positiva se vio en más de la mitad de las pacientes tanto con testosterona normal como elevada, pero a pesar de que estas diferencias no fueron significativas, el porcentaje en las que tuvieron los valores altos de testosterona fue superior, lo cual resultó contradictorio con nuestros supuestos teóricos del papel inmunosupresor.^(1,2,3,4,5,6,7,8) Consideramos que pudiera ser que el papel protector de la testosterona ocurra cuando las concentraciones de dicho andrógeno son mucho mayores que lo que se observa en el SOP, como es el caso del sexo masculino y de ahí la menor frecuencia de enfermedades autoinmunes en este sexo. Sin embargo, un estudio publicado en 2013⁽³¹⁾ demostró mayor ocurrencia de activación del sistema inmune en mujeres con niveles altos tanto de testosterona total como libre. En un estudio más reciente,⁽³²⁾ no se encontró asociación significativa entre los niveles de testosterona y la presencia de autoinmunidad tiroidea en mujeres con SOP, similar a los resultados de la presente investigación. Por tanto, hasta el momento solo se tiene la certeza de la mayor asociación entre SOP y autoinmunidad tiroidea, pero los mecanismos exactos que expliquen dichos fenómenos, son sumamente complejos y escapan del alcance de esta investigación, lo que puede ser motivación para futuros estudios.

Las mujeres con SOP tienen mayor frecuencia de desarrollar respuesta autoinmune tiroidea, independiente de los niveles de progesterona y testosterona, por lo que pueden estar implicados otros mecanismos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Yanerys Breñas Pérez por su excelente colaboración.

Referencias bibliográficas

1. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. Hum Reprod Update. 2005;11:411-23.
2. Serra H. Diferencias relacionadas con el sexo. Diferencias en la repuesta inmune entre mujeres y hombres. 2008[acceso: 28/01/2020]. Disponible en: <http://www.faciorgiar/ccvc/llave/c174/serra02php>
3. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, *et al.* Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. Lupus. 2004;13:635-8.
4. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. Nat. Immunol. 2001;2:777-80.

5. Maldonado C. Participación de las hormonas gonadales en el control de los mecanismos de defensa de epitelios en el aparato genital. *Rev. Arg Endocrinol Metabol.* 2006;46:35-7.
6. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2007;6(6):366-72.
7. Baraňao I. Hormonas sexuales y respuesta inmunológica. *Revista SAEGRE.* 2009;15:20-31.
8. Janssen O, Mahlmauer N, Hahns S, Offner A, Gartner C. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:363-9.
9. Garelli S, Masiero S, Plebani M, Chen S, Furmaniak J, Armanini D, *et al.* High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169:248-51.
10. Petriková J, Figurová J, Dravecká I, Lazúrová I. Is polycystic ovary syndrome associated with autoimmune thyroiditis? *Vnitr Lek.* 2012;58:830-3.
11. Ashraf M, Kumar R, Aggarwal R, Singh S. High prevalence of polycystic ovary syndrome characteristics in girls with euthyroid chronic lymphocytic thyroiditis: a cases-control study. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:1117-22.
12. Hepşen S, Karaköse M, Çakal E, Öztekin S, Ünsal I, Akhanlı P, *et al.* The assessment of thyroid autoantibody levels in euthyroid patients with polycystic ovary syndrome. *J Turk Ger Gynecol.* 2018;19:215-19.
13. Kokuina E. De la autoinmunidad a las enfermedades autoinmunes. *Rev Cubana Med.* 2001;40:36-44.
14. Romitti M, Fabris V, Ziegelmann P, Maia A, Spritzer P. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect.* 2018;7:1158-67.
15. Glintborg D, Rubin K, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Increased risk of thyroid disease in Danish women with polycystic ovary syndrome: a cohort study. *Endocr Connect.* 2019;8:1405-15.
16. Duran C, Basaran M, Kutlu O, Kucukaydin Z, Bakdik S, Burnik F, *et al.* Frequency of nodular goiter and autoimmune thyroid disease in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2015;49:464-69.
17. De Sousa J, Laguna C, Mendez H, Menezes R. Polycystic ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis. *Ginecol Endocrinol.* 2015;31:48-51.
18. Hwa J, Ryeal J, Sik T, Jin H, Soo H, Kim S, *et al.* A 27 Year -Old Women Diagnosed as Polycystic Ovary Syndrome associated with Graves Disease. *Intern Med.* 2011;50:2185-9.
19. Nisar S, Shah P, Kuchay M, Bhat M, Rashid A, Shmed S, *et al.* Association of polycystic ovary syndrome and Graves disease: Is autoimmunity the link between the two diseases. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:982-6-
20. Lado J, Dominguez L. Genetic bases of benign thyroid processes. *Rev Endo y Nutr.* 2008;55:132-8.
21. Ruan Y, Jianhua M, Xie X. Association of IRS-1 and IRS-2 genes polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Endocrine J.* 2012;59:601-09.
22. Wei Lin M, Feng M, Hsing M. Association of Gly972Arg variant of insulin receptor substrate-1 and Gly1057Asp variant of insulin receptor substrate-2 with polycystic ovary syndrome in the Chinese population. *J Ovarian Res.* 2014;7:92-100.
23. Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomnyszcz H. Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. *Thyroid.* 2008;18:461-4.
24. Politi S. Tiroides y Resistencia a la Insulina. *Guía de práctica clínica.* 2013[acceso: 09/03/2020]:1-5 Disponible en: http://www.osecac.org.ar/documentos/guias_medicas
25. León E, Hernández EB, Cubas-Dueñas I, Rodríguez J, Cabrera-Rode E. Mecanismos inmunológico e infertilidad femenina. *Rev Cub Invest Biomed.* 2015;34:80-92.
26. 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 Endocrinol Diab.* 2008;116:481-6.

27. Orio F, Muscogiuri G, Nese C, Palomba S, Savastano S, Tafuri D, *et al.* Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an update in the management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol.* 2016;207:214-9.
28. Lonsdale RN, Roberts PF, Trowell JE. Autoimmune oophoritis associated with polycystic ovaries. *Histopathology.* 1991;19:77-81.
29. Bernal J. La tautología autoinmune. *Medic Ac Col.* 2013;35:168-70.
30. Ardu A, Aycicek B, Bilmez S, Imga N, Tuna M, Isik S. High prevalence of Hashimoto's thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome: does the imbalance between estradiol and progesterone play a role? *Endocr Res.* 2015;40:204-10.
31. Gleicher N, Weghofer A, Kushnir V, Shohat-Tal A, Lazzaron E, Lee HJ, *et al.* Is androgen production in association with immune system activation potential evidence for existence of a functional adrenal/ovarian autoimmune system in women? *Reprod Biolog Endocrinol.* 2013;11:58-62.
32. Calvar C, Deutsch S, Bengolea S, Hermes R. Alta frecuencia de trastornos tiroideos en el Síndrome de Ovario Poliquístico. *Med.* 2015;75:213-17.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Gisel Ovies Carballo: Proyecto, ejecución de la investigación e informe final.

Gilda Monteagudo Peña y Manuel Gómez Alzugaray: Contribución con el reclutamiento de pacientes y colaboración con el informe final.