

---

## TRABAJO ORIGINAL

---

# Efectos del fotoperíodo y la temperatura ambiental en los niveles plasmáticos de hormona estimulante de tiroides (TSH)

## Photoperiod and Environmental Temperature Effects on Plasmatic Levels of Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

Villagrán De Rosso EV\*, Elizondo CM\*\*, Posadas Martinez ML\*\*, Giunta D\*\*, Barragán EI\*, Sánchez SB\*

\*Universidad Nacional del Comahue - Facultad de Ciencias Médicas. Río Negro, Argentina. \*\*Hospital Italiano de Buenos Aires - Área de Investigación en Medicina Interna. Servicio de Clínica Médica. Buenos Aires, Argentina

---

### RESUMEN

Estudios realizados en el Alto Valle del Río Negro, Patagonia Argentina, indican que existe una prevalencia de bocio ligeramente superior a la línea de corte establecida por el Internacional Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders con un grado de nutrición de yodo apropiado; prevalencia que podría ser atribuida a factores ambientales y/o nutricionales que interfieren con el metabolismo tiroideo. La concentración de TSH circulante responde a variaciones circadianas y es influenciada por las estaciones y la temperatura ambiental. Las características geográficas, el clima semidesértico o la presencia de sustancias que actúan como disruptores endocrinos, son factores que podrían relacionarse a modificaciones en la producción hormonal en zonas urbanas o rurales.

Objetivos: a) Evaluar la posible asociación entre la variación anual de los valores de hormona estimulante de tiroides (TSH), el fotoperíodo y la temperatura ambiental. b) Estimar si los valores plasmáticos de TSH son significativamente diferentes en poblaciones rurales y urbanas de Alto Valle del Río Negro.

Se evaluaron retrospectivamente 1393 pacientes sanos residentes en el Alto Valle: 226 masculinos y 1167 femeninos, que acudieron por control clínico en el año 2010. Se utilizó para el análisis el software SPSS 17.0. Se encontraron variaciones significativas en el Log-TSH con un pico máximo al comienzo del otoño-invierno y un pico mínimo en primavera-verano. Se obtuvo una diferencia significativa en valores de Log-TSH en área rural: 0,46 uUI/ml (0,30-0,61) contra 0,28 uUI/ml (0,26-0,30) con  $p < 0,001$  en áreas urbanas.

Los resultados encontrados de variación estacional revelan la adaptación del organismo para afrontar cambios de condiciones ambientales. La diferencia significativa en los valores de TSH en la zona rural y urbana indicaría que los residentes en áreas rurales estarían expuestos a factores ambientales entre los que podrían considerarse aquellos derivados de la actividad frutihortícola. Se sugiere tener en cuenta estos hallazgos en la región del Alto Valle del Río Negro al momento de evaluar el diagnóstico y posterior tratamiento de disfunción tiroidea.

**Rev Argent Endocrinol Metab 50:163-169, 2013**

**Palabras clave:** tiroides, variaciones estacionales, estrés oxidativo.

### ABSTRACT

Studies carried out in Alto Valle del Río Negro, Patagonia Argentina, show a prevalence of goiter slightly above the cut-off line established by the International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (IC-CIDD), with an appropriate iodine nutrition grade; such prevalence could be attributed to environmental and/or nutritional factors that interfere with thyroid metabolism. Blood TSH concentration responds to circadian variations and is influenced by seasonality and environmental temperature. The geographic characteristics, semi-desert climate or the presence of endocrine disruptors are factors that could be related to hormonal production modifications in urban or rural areas.

Recibido: 07-09-2012      Aceptado: 22-11-2012

**Correspondencia:** Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Comahue. Avenida Luis Toschi y Los Arrayanes, Tel: 0299 4776140, Ciudad de Cipolletti (8324), Río Negro, Argentina. e-mail: elederosso@hotmail.com

Objectives: a) To evaluate the potential association between annual variation in TSH levels, photoperiod and environmental temperature.

b) To estimate if plasma TSH values are significantly different in populations from rural and urban areas in Alto Valle del Río Negro.

We retrospectively evaluated 1393 healthy patients living in Alto Valle del Río Negro: 226 males and 1167 females, who presented for routine clinical check-up during 2010. SPSS 17.0 software was used for the analysis.

Significant variations were found in Log-TSH, with a maximal peak at the beginning of the fall-winter and a minimal peak in spring-summer. There is a significant difference in the values of TSH between rural and urban areas, (values of Log-TSH in rural area: 0.46 uUI/ml (0.30-0.61) vs. urban area: 0.28 uUI/ml (0.26-0.30) with  $p < 0.001$ ). Seasonal variation results are indicative of the body adaptation to changes in environmental conditions. The significant difference in TSH values in rural areas vs. urban areas would indicate that rural residents are exposed to environmental factors including those derived from fruits and vegetables production. We suggest taking into account these findings for both populations studied in the region Alto Valle del Río Negro at the time of diagnostic evaluation and subsequent treatment of thyroid dysfunction. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:163-169, 2013**

**Key words:** thyroid, seasonal variations, oxidative stress.

## INTRODUCCIÓN

En el Alto Valle del Río Negro, Patagonia Argentina, donde se ha llevado a cabo este estudio, confluyen los ríos Neuquén y Limay para dar origen al río Negro. El agua de estos ríos, y la que se deriva por medio de canales, se utiliza para el riego de las zonas de cultivo o “chacras” del valle durante la época de primavera y verano. Pasado el período de cosecha, las compuertas de los canales de riego derivadores se cierran hasta la primavera siguiente, por lo que en época de otoño e invierno no es posible realizar cultivos en la región, debido a la falta de agua de riego y a las bajas temperaturas con frecuentes heladas nocturnas. Si bien, las prácticas para realizar cultivos orgánicos y la utilización de feromonas en lugar de productos químicos para combatir los insectos y plagas presentan cada vez mayor interés por parte de los fruticultores, la realidad al presente nos sigue convocando a prevenir enfermedades derivadas de la utilización de sustancias que afectan al medio ambiente y cuyos desechos no siempre son tratados en forma conveniente para la salud de la población. Asimismo, es de gran importancia el análisis de la relación entre el estatus nutricional de los pacientes y las modificaciones en los valores hormonales relacionados al eje hipotálamo-hipófiso gonadal. En este sentido, debemos mencionar que en la primavera y verano existe una oferta importante de frutas, verduras y hortalizas ya que se cultivan en toda la zona rural y se obtienen a costos más bajos que en la época invernal, por lo que podríamos encontrar cambios en la incorporación de vitaminas, micronutrientes y antioxidantes derivada del aumento de consumo de productos frescos que podrían incidir positivamente para el estatus redox.

El control de la función y del crecimiento de la célula tiroidea se realiza mediante una compleja interacción de hormonas, factores de crecimiento e incluso estimulación simpática, como así también un gran número de factores endógenos y exógenos<sup>(1)</sup>.

El cambio de estación, a días con mayor cantidad de horas de luz y el aumento de temperatura ambiental, modifican la respuesta a melatonina en la pituitaria anterior induciendo cambios en la producción de tirotrófina (TSH), estimulando la síntesis de deiodinasa 2, incrementando la triiodotironina ( $T_3$ ) e influyendo en el control del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo<sup>(2)</sup>. Asimismo, la modulación en la función del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo puede influir en los ritmos circadianos de la temperatura corporal<sup>(3,4)</sup>. En condiciones fisiológicas la melatonina regula la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), en la tiroides, particularmente el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), donde intervienen mecanismos redox que pueden ser influenciados por los estímulos oxidantes del medioambiente y por el estatus nutricional. También, la actividad y expresión de deiodinasas responde a variaciones circadianas<sup>(5)</sup>.

Ahlersová y colaboradores analizaron los niveles de hormonas tiroideas,  $T_4$ ,  $T_3$  y triiodotironina reversa ( $rT_3$ ) luego de una adaptación, realizada en el curso de un año, a distintos regímenes de luz natural y artificial en animales de experimentación. Sus estudios indican que las oscilaciones de hormonas tiroideas en suero podrían reflejar el efecto de la estación del año además del fotoperíodo, siendo la actividad de deiodinasa tipo II la vía metabólica implicada<sup>(6)</sup>.

En el mismo sentido, varios informes describen la variación estacional del eje hipófiso-tiroideo en

los seres humanos<sup>(7-10)</sup>. En cuanto a los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas, una exposición prolongada al frío por lo general mantiene la tiroxina total ( $T_4$ ) y libre ( $T_4L$ ) en los niveles fisiológicos o disminuidos, en tanto que triiodotironina total ( $T_3$ ) y libre ( $T_3L$ ) aumentan<sup>(8,9)</sup>.

Estudios realizados en el Alto Valle del Río Negro<sup>(11)</sup> indican que no existe una endemia bociosa significativa, aunque sí una prevalencia de bocio ligeramente superior a la línea de corte establecida por el Internacional Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD). Según estos estudios, el grado de nutrición de yodo es apropiado y la endemia observada podría ser atribuida entre otras causas, a factores ambientales y/o nutricionales que interfieran con el metabolismo tiroideo.

En los meses de primavera- verano, en el período comprendido de agosto a marzo, se realiza la aplicación de plaguicidas, herbicidas y fertilizantes para la producción frutihortícola. Los mismos podrían afectar al medio ambiente y a la población de acuerdo a su lugar de residencia y al grado de exposición. Este hecho podría analizarse desde diferentes aspectos, tales como la presencia de disruptores endocrinos o un aumento de estrés oxidativo. El impacto de plaguicidas usados en el agro ha sido considerado previamente en el desarrollo de patologías en glándula tiroidea<sup>(1)</sup>.

Otros factores a tener en cuenta, son que en esos meses se produce un aumento de la temperatura como así también de la cantidad de horas de luz, lo que podría incrementar la producción de TSH<sup>(2)</sup>. Dado este escenario, postulamos la hipótesis de que existirían cambios en la producción hormonal tiroidea relacionadas a modificaciones medioambientales y que podrían existir diferencias en la zona rural y urbana.

El hipotiroidismo subclínico es definido por el hallazgo de un nivel basal normal de tirotrófina (TSH) (Estadio I) que hiperresponde a la administración de hormona liberadora de tirotrófina (TRH), o por elevada TSH (Estadio II) con concentraciones de iodotironinas circulantes en cantidades fisiológicas, en ausencia de síntomas evidentes en la mayoría de los casos.

Se admite que el 98 % de los hipotiroidismos son primarios y el 70 % de estos son subclínicos. Su prevalencia se estima entre 2,5 y 10,4 %, se incrementa con la edad y es más frecuente en la mujer que en el hombre (20:1). En mujeres maduras, el hipotiroidismo se asocia con alteraciones del ciclo menstrual, caracterizada por polimenorrea, anovulación e incremento en las pérdidas fetales<sup>(12)</sup>.

La hiperprolactinemia, anovulación y fase lútea inadecuada son frecuentes en el hipotiroidismo francamente manifiesto<sup>(13)</sup>.

La "Standards of Care Committee of the American Thyroid Association" recomienda para un diagnóstico eficiente, que los adultos, y en especial las mujeres, sean evaluados para disfunción tiroidea realizando la medición de la tirotrófina sérica comenzando a los 35 años y cada cinco años, requiriendo un seguimiento más frecuente aquellos individuos que presentan síntomas y signos potencialmente atribuidos a disfunción tiroidea y aquellos con factores de riesgo para su desarrollo<sup>(14)</sup>.

## OBJETIVOS

- a) Se evaluó la posible asociación entre la variación anual de los valores de hormona estimulante de tiroides (TSH), el fotoperíodo y la temperatura ambiental.
- b) Se estimó si los valores plasmáticos de hormona estimulante de tiroides (TSH) son significativamente distintos entre poblaciones rurales y urbanas, ambas radicadas en el Alto Valle del Río Negro.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron retrospectivamente 1393 pacientes sanos, 226 masculinos (16 %) con edades comprendidas entre los 13 y 82 años y 1167 femeninos (84 %) de entre 12 a 94 años, que acudieron a consulta por control clínico, en los meses de enero a diciembre del año 2010.

El ámbito del estudio fue el Alto Valle del Río Negro, ubicado al noroeste de la provincia de Río Negro, Patagonia Argentina. La población estudiada reside tanto en áreas urbanas como rurales de las ciudades de Allen, Fernández Oro, Cipolletti, Cinco Saltos y General Roca. De los 1393 pacientes, 1303 residen en zona urbana, en tanto que 90 corresponden a zonas rurales.

Se excluyó del estudio a pacientes con conocimiento de enfermedad tiroidea de base, tratamiento con litio, amiodarona, tiroiditis posparto, embarazo, presencia de adenomas hipofisarios, ovario poliquístico, patología adrenal, hepática o renal, así como antecedentes de ingestión de antagonistas dopaminérgicos. Las muestras de sangre fueron recolectadas entre las 8:00 y 10:00 horas por venopunción en el antebrazo, luego de

un ayuno de ocho a diez horas de los pacientes. El suero para la determinación hormonal se obtuvo postcentrifugación a 1500 g durante 10 minutos. Se utilizó para la cuantificación de hormona estimulante de tiroides (TSH) un equipo comercial por análisis inmunoradiométrico Coat-A-Count TSH IRMA (Siemens, Los Ángeles, EE.UU.) ensayo manual en fase sólida con tubos recubiertos, usando un tiempo de incubación de 120 minutos a temperatura ambiente. Su rango de trabajo es de 0,15 a 60 uUI/ml y los valores de referencia para la población estudiada son de 0,3 a 4,5 uUI/ml. Debido a la falta de distribución normal de los valores séricos de TSH de cada mes, se utilizó la transformación logarítmica de los mismos para todos los análisis (Log-TSH) versus mes del año. Se describen los valores como media con su intervalo de confianza 95 %.

Para la comparación del Log-TSH de población rural vs. población urbana se utilizó un test de t student, estableciéndose un nivel de significancia estadística en una  $p < 0,005$ . Se utilizó para el análisis el software SPSS 17.0.

## RESULTADOS

En el laboratorio se evaluaron 1822 pacientes, de entre 12 a 94 años de edad de los cuales  $n = 1178$  acudieron a control,  $n = 404$  tenían diagnóstico de hipotiroidismo,  $n = 25$  con diagnóstico de hipertiroidismo y  $n = 215$  presentaban trastornos del ciclo menstrual.

En relación a los valores de TSH obtenidos en los pacientes que acudieron al laboratorio por control y trastornos del ciclo menstrual, de los 1393 pacientes, 1238 pacientes tuvieron valores de TSH que se incluyeron en el intervalo 0,31 uU/ml a 4,5 uU/ml y 155 pacientes tuvieron valores mayores a 4,5 uU/ml.

En la tabla I se pueden observar los valores del Log-TSH en función de los meses del año en los 1393 pacientes que concurrieron a control. Hay una tendencia al aumento en los valores de TSH en los meses desde abril hasta agosto (otoño e invierno), cuando los días se tornan más cortos y fríos. Cabe mencionar que en este período no se realiza en la zona rural la aplicación de sustancias derivadas de las prácticas frutihortícolas. En las estaciones con días con más horas de luz y calor y en las que sí se realizan diversas prácticas relacionadas a los cultivos zonales y se modifica el consumo de alimentos con una mayor oferta de

**TABLA I.** Valores de Log-TSH en función de los meses del año en los 1393 pacientes que concurrieron a control.

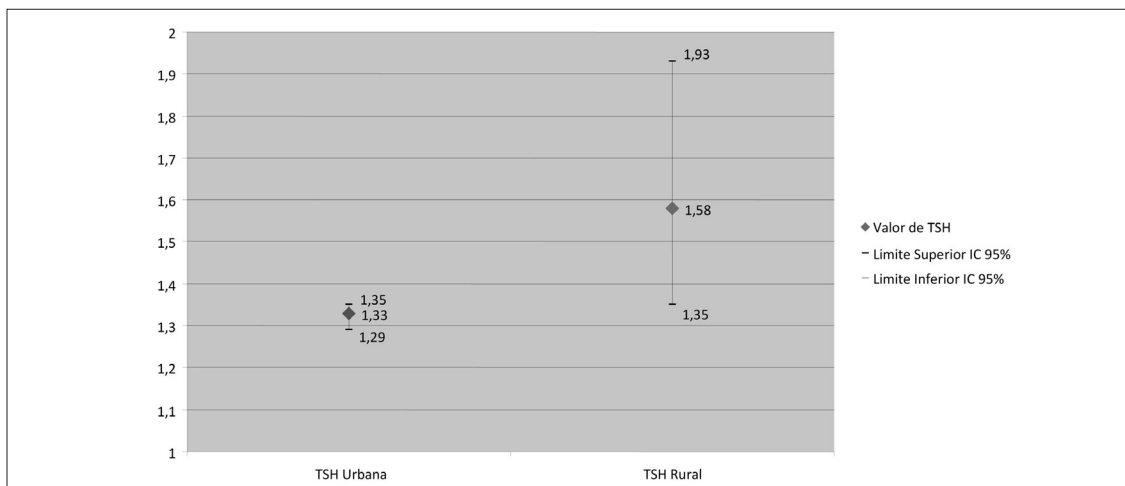
Mes	N°	Media	Intervalo de confianza para la media al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
1	58	0,36	0,26	0,46
2	117	0,30	0,25	0,35
3	162	0,33	0,27	0,37
4	134	0,41	0,34	0,48
5	103	0,35	0,26	0,43
6	132	0,36	0,30	0,42
7	140	0,36	0,31	0,42
8	111	0,38	0,32	0,44
9	97	0,34	0,29	0,40
10	144	0,33	0,27	0,39
11	123	0,27	0,21	0,33
12	72	0,36	0,27	0,44
TOTAL	1393	0,35	0,33	0,36

hortalizas, verduras y frutas, hay una disminución en los valores de TSH (gráfico 2).

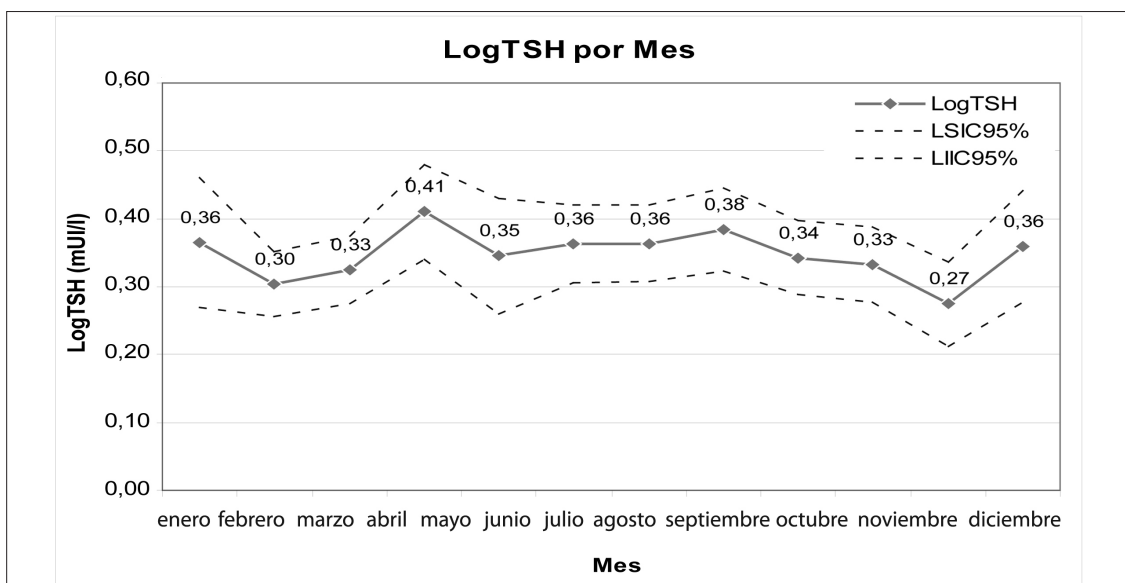
En el gráfico 1 se observan los resultados de la distribución de los valores de TSH en función de que la zona de residencia fuera rural o urbana. Los valores de Log-TSH obtenidos fueron: área rural: 0,46 uUI/ml (0,30-0,61) vs. área urbana: 0,28 uUI/ml (0,26-0,30) con  $p < 0,001$ . Límite superior IC: 95 %, Límite inferior IC: 95 %.

## DISCUSIÓN

El producto de la glándula tiroides, la tetraiodotironina o tiroxina ( $T_4$ ) es una prohormona cuya deiodinación, llevada a cabo por enzimas de la familia de las deiodinasas (Dio) da lugar a la hormona activa triiodotironina ( $T_3$ ). Tres de estas isoenzimas, catalizan la deiodinación de la iodotironina y difieren en la afinidad por su sustrato, mecanismos de reacción, sensibilidad a inhibidores y expresión específica de determinados tejidos o períodos del desarrollo. Su actividad responde a variaciones circadianas<sup>(2,15,16)</sup>. El cambio de estación a días con mayor cantidad de horas de luz, causa una respuesta a melatonina en la pituitaria anterior, que genera la producción de TSH, estimulando la síntesis de deiodinasa 2, incrementando la  $T_3$  e influyendo en el control reproductivo estacional de los mamíferos<sup>(2,16,17)</sup>. Se considera que los efectos de melatonina son mediados por receptores; aunque recientemente se han identificado acciones no mediadas por



**Gráfico 1.** Valores de Log-TSH en función de la zona de residencia. Valores de TSH en área rural: 0,46 uUI/ml (0,30-0,61) área urbana: 0,28 uUI/ml (0,26-0,30) con  $p < 0,001$ . Límite superior IC: 95 %, Límite inferior IC: 95 %.



**Gráfico 2.** Valores de Log-TSH en función de los meses del año. Se observa un pico de aumento en los valores de TSH en otoño e invierno, cuando los días se tornan más cortos y fríos, y un pico de disminución en los valores de TSH en el cambio de estación a días con más horas de luz y calor.

receptor que incluyen la actividad de barrido de radicales libres<sup>(18,19)</sup>. Es probable que en condiciones fisiológicas, la melatonina regule la generación de especies reactivas de oxígeno provenientes de la síntesis de hormonas tiroideas que protegerían del daño excesivo del estrés oxidativo, en desórdenes tiroideos o por efecto de factores externos. En este sentido también actúan otros antioxidantes como las vitaminas y micronutrientes dietarios<sup>(5,20)</sup>.

Nuestros resultados muestran variaciones de los valores medios de TSH obtenidos en los diferentes meses del año, sin embargo debemos destacar el hecho de que los mismos se encuentran en el

rango establecido como valores normales para la población. No hay publicaciones que indiquen la prevalencia de hipotiroidismo el área urbana o rural en nuestra zona geográfica. La importancia de considerar la existencia de valores de TSH más altos en la zona rural, en una población normal, podrían ser señales tempranas de un futuro hipotiroidismo que podrían guiarnos hacia un diagnóstico precoz de la enfermedad.

Un diagnóstico temprano permite la prevención de enfermedades crónicas. El hipotiroidismo subclínico ha sido asociado a enfermedad aterogénica cardiovascular, aún en ausencia de

hipercolesterolemia. Se ha descrito una relación entre hipotiroidismo e hiperinsulinemia- insulinoresistencia<sup>(21)</sup> y alteraciones del metabolismo lipídico<sup>(22,23)</sup> lo que sugiere la presencia de otros parámetros proaterogénicos, como cambios en las fracciones lipoproteicas del colesterol. En estudios realizados en mujeres eutiroides con el objeto de evaluar los efectos de la resistencia a insulina (IR) sobre la glándula tiroidea, se observó que la circulación elevada de niveles séricos de insulina causa un incremento en la proliferación de células de glándula tiroidea, con manifestaciones clínicas tales como aumento en el tamaño de la glándula y la formación de nódulos<sup>(21,24)</sup>. Estos hallazgos, sugieren la importancia de realizar futuros estudios que nos permitan evaluar los resultados obtenidos con la relación existente entre función tiroidea e insulinoresistencia.

## CONCLUSIÓN

En la población estudiada encontramos la existencia de modificaciones en los valores de Log-TSH obtenidos con un pico máximo al comienzo del otoño-invierno y un pico mínimo en primavera-verano, que podría explicarse como una adaptación del organismo frente a cambios ambientales. La diferencia obtenida en los valores de TSH en relación a la zona de residencia de los pacientes, indica que aquellos que viven en áreas rurales podrían estar expuestos a condiciones ambientales que impactan directamente en el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo ocasionando una modificación en los valores de TSH.

Es probable que dado este escenario, la producción hormonal podría estar influenciada por múltiples causas. Cambios de temperatura con respecto a la zona urbana, materiales dispersos en el agua de consumo provenientes de efluentes contaminados o a la exposición de los pacientes a productos químicos utilizados en la fruticultura (pesticidas, herbicidas, fertilizantes, etc.) de manera diferencial según vivan en zonas urbanas o rurales. En este sentido, se han descrito diversas sustancias que actúan como disruptores endocrinos causando efectos adversos en la salud humana debido a que interfieren en el funcionamiento del sistema, suplantando a las hormonas, bloqueando su acción o aumentando o disminuyendo sus niveles<sup>(25-27)</sup>.

En pos de identificar a aquellos factores que inciden en los resultados obtenidos y que no han sido determinados en este trabajo, estamos evaluando si existe una relación entre las variaciones

de TSH, indicadores de estrés oxidativo y el estatus nutricional y hormonal de los pacientes.

**Agradecimientos:** a Verónica Iácona por la corrección de este manuscrito y a las Bioquímicas María Elvira Zuin y Raquel Stabile por los datos aportados en cuanto a la población estudiada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Fleites Gonzalez G.** Dieta y cáncer del tiroides. *Rev. Cubana Oncol.* 15(2):119-30, 1999
2. **Hanon EA, Lincoln GA, Fustin JM, Dardente H, Masson-Pevet M, Morgan PJ, Hazlwrigg DG.** Ancestral TSH Mechanism signals summer in a photoperiodic mammal. *Curr Biol.* 18(15):1147-52, 2008
3. **Bauer MS, Soloway A, Dratman MB, Kreider M.** Effects of hypothyroidism on rat circadian activity and temperature rhythms and their response to light. *Biol Psychiatry.* 32(5):411-425, 1992
4. **Mazzocchi G, Giuliani A, Carughi S, De Cata A, Puzzolante F, La Viola M, Urbano N, Perfetto F, Tarquini R.** The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and melatonin in humans: possible interactions in the control of body temperature. *Neuro Endocrinol Lett.* 25(5):368-372, 2004
5. **Karownik M, Lewinski A.** The role of oxidative stress in physiological and pathological processes in the thyroid gland; possible involvement in pineal-thyroid interactions. *Neuro Endocrinol Lett.* 24 (5):293-303, 2003
6. **Ahlersová E, Ahlers I, Kassayová M, Smajda B.** Circadian oscillations of serum thyroid hormones in the laboratory rat: the effect of photoperiods. *Physiol Res.* 46(6):443-449, 1997
7. **Hassi J, Sikkilä K, Ruokonen A, and Leppäluoto J.** The pituitary-thyroid axis in healthy men living under subarctic climatological conditions. *Journal of Endocrinology.* 169:195-203, 2001
8. **Reed HL.** Environmental influences upon thyroid hormone regulation. In: Braverman LE, Utiger R, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 257-265, 2000
9. **McCormack PD, Reed HL, Thomas JR, Malik MJ.** Increase in rT3 levels observed during extended Alaskan field operations of Naval personnel. *Alaska Med* 38:89-97, 1996
10. **Mustafa S, Al-Bader MD, Elgazzar AH, Alshammeri J, Gopinath S, Essam H.** Effect of hyperthermia on the function of thyroid gland. *Eur J Appl Physiol.* 103(3):285-288, 2008
11. **Bertrand B, Vespasiano A, Ferrería J, Zuin ME, Villagrán De Rosso EV, Bernatén D, Sartorio G, Niepomnische, H.** Monitoreo de DDI en el Alto Valle del Río Negro. (2001). *Rev Argent Endocrinol Metab.* 41(3):171-76, 2004
12. **Doufas AG, Mastorakos G.** The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the female reproductive system. *Ann NY Acad Sci.* 900:65-76, 2000
13. **Pietrobelli DJ, Artese R, Duhart JE, Katz D, Benencia H.** Hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Medicina.* 61(3):275-78, 2001

14. **Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, Daniels GH.** American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. *Arch Int Med.* 160(12):1573-76, 2000
15. **Schweizer U, Weitzel J, Schomburg L.** Think globally: act locally. New insight into the local regulation of thyroid hormone availability challenge long accepted dogmas. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 289:1-9, 2008
16. **Ono H, Hoshino Y, Yasuo S, Watanabe M, Nekane Y, Murai A, Ebihara S, Korf HW, Yoshimura T.** Involvement of thyrotropin in photoperiodic signal transduction in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 105(47):18238-42, 2008
17. **Revel FG, Saboureaux M, Pévet P, Mikkelsen JD, Simonneaux V.** Melatonin regulates type 2 deiodinase gene expression in the Syrian hamster. *Endocrinology.* 147(10):4680-87, 2006
18. **Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Qi W.** Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys.* 34(2):237-56, 2001
19. **León J, Acuña-Castroviejo D, Escames G, Tan DX, Reiter R.J.** Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. *Journal of Pineal Res.* 38(1): 1-9, 2005
20. **Korkmaz A, Reiter R.J, Topal T, Manchester L.C, Oter S , Tan Dun-Xian.** Melatonin: An Established Antioxidant Worthy of Use in Clinical Trials. *Mol Med.* 15(1-2):43-50, 2009
21. **Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H.** Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid.* 18 (4):461-64, 2008
22. **Brenta G, Berg G, Arias P, Zago V, Schnitman M, Muzzio ML, Sinay I, Schreier L.** Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T(4) treatment. *Thyroid.* 17(5):453-460, 2007
23. **Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M.** Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 29(3):307-16, 2003
24. **Chubb SA, Davis WA, Inman Z, Davis TM.** Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 62(4):480-86, 2005
25. **Chichizola, C.** Disruptores endocrinos. Efectos en la reproducción. Parte 1 *Rev Argent Endocrinol Metabol.* Vol 40 N° 3 pp 172- 188, 2003
26. **Chichizola, C** Disruptores Endocrinos. Efectos en la reproducción. Parte 1. *Rev Argent Endocrinol Metabol.* Vol 41 N° 2 pp 78-105, 2003
27. **M.L. Jugan ML, Oziol L, Bimbot M, Huteau V, Tamisier-Karolak S, Blondeau JP, Lévi Y.** In vitro assessment of thyroid and estrogenic endocrine disruptors in wastewater treatment plants, rivers and drinking water supplies in the greater Paris area (France). *Science of the Total Environment* 407, 3579-3587, 2009