

EL ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON ALGUNAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA REPRODUCCIÓN FEMENINA

STRESS AND ITS RELATIONSHIP WITH SOME
PATHOLOGIES ASSOCIATED WITH FEMALE
REPRODUCTION

María Esmeralda Rivera Castro(1)
Juan Manuel Bravo Benítez (1)
César Feliciano Pastelín Rojas (2)
Carolina Morán Raya (1)

<https://orcid.org/0000-0003-4468-8858>
<https://orcid.org/0000-0003-2396-7890>
<https://orcid.org/0000-0002-9501-2017>
<https://orcid.org/0000-0002-2023-2242>

NÚMERO ESPECIAL POSGRADO ICUAP

Recibido: 20/diciembre/ 2023

Aprobado: 26/febrero/ 2024

Publicado: 7/marzo/ 2024

(1)Laboratorio de Aplicaciones Biomédicas, Centro de Investigación en Físicoquímica de Materiales, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México. Av. San Claudio 1814, Jardines de San Manuel, 72570, Puebla, Pue.

(2)Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México. Tecamachalco - Cañada Morelos Km. 7.5, El Salado, 75460 Tecamachalco, Pue.
esmeriverac@gmail.com

juan.bravob@correo.buap.mx

cesar.pastelin@correo.buap.mx

carolina.moran@correo.buap.mx

RESUMEN

El estrés es uno de los factores debilitantes más comunes en la actualidad. Es conocido que el sistema de respuesta al estrés causa modificaciones bioquímicas en la homeostasis del organismo, alterando la comunicación de distintas áreas del sistema nervioso central, como el hipotálamo, con el sistema nervioso periférico. El estrés promueve agotamiento, fatiga, tensión laboral, desequilibrio emocional y condiciones psicosociales adversas, pudiendo desencadenar patologías que incluyen cambios en el metabolismo como depresión, obesidad, modificaciones en la comunicación nerviosa. Así como variaciones en las concentraciones de distintas hormonas como la GnRH, FSH, LH y hormonas esteroides, las cuales están directamente relacionadas con el funcionamiento de los ovarios y la reproducción. Las fluctuaciones fisiológicas causadas por el estrés provocan cambios en el sistema reproductor femenino, causando alteraciones sobre los ciclos reproductivos, la síntesis de hormonas esteroides y la liberación de ovocitos, así como en la gestación y en el desarrollo del embrión.

Palabras claves: Estrés, ovario, reproducción, cortisol, desórdenes reproductivos

INTRODUCCIÓN

El estrés es un factor que ha ayudado al desarrollo del ser humano como especie, ya que biológicamente se ha desarrollado como un sistema de defensa que permite actuar en situaciones que ponen en peligro la vida; sin embargo, en los últimos años se ha incrementado esta condición de forma crónica en la mayoría de las personas, debido a diversos factores como la presión social, laboral, económica y las condiciones medioambientales. Su importancia como tema de salud pública radica en que los efectos negativos que promueve en situaciones prolongadas o crónicas causan daños a la salud de las personas que lo sufren.

ABSTRACT

Stress is one of the most common debilitating factors today. It is known that the stress response system causes biochemical modifications in the organism's homeostasis, altering communication between different areas of the central nervous system, such as the hypothalamus, and the peripheral nervous system. Stress promotes exhaustion, fatigue, job strain, emotional imbalance, and adverse psychosocial conditions, potentially triggering pathologies that include changes in metabolism such as depression, obesity, modifications in nervous communication. As well as variations in the concentrations of various hormones such as GnRH, FSH, LH, and steroid hormones, which are directly related to the functioning of the ovaries and reproduction. Physiological fluctuations caused by stress induce changes in the female reproductive system, affecting reproductive cycles, synthesis of steroid hormones, release of ova, as well as in gestation and embryo development.

Keywords: Stress, ovary, reproduction, cortisol, reproductive disorders

Para comprender la relación entre el estrés y la reproducción, así como las condiciones adversas que este factor puede provocar, se hizo un análisis buscando en diversas fuentes científicas como PubMed, Scopus, Google Scholar, SciELO y Redalyc. Donde se encontró un gran número de evidencias que mencionan esta relación fisiológica que describen la relación que existe entre el estrés, los ovarios, la fertilidad, y las patologías o enfermedades relacionadas con el estrés y la salud reproductiva.



El estrés en las mujeres se origina por diversas causas entre las que se encuentran factores emocionales, familiares, laborales o medioambientales, muchas mujeres padecen estos efectos negativos de forma crónica, los cuales repercuten en su salud. Imagen tomada de: https://dentalwellnessgroup.com/wp-content/uploads/2017/03/tmj-dizziness_tmj-disorder-causes-dizziness.jpg

Características del estrés y su relación clínica

En la medicina actual, el concepto “estrés” no se define como una enfermedad clínica, sino como una serie de condiciones que afectan al individuo y que pueden provocar que el cuerpo reaccione a los factores estresantes de diversas maneras, incluyendo anomalías cardíacas, depresión, sentimientos de angustia, entre otros (Järvelin-Pasanen et al., 2018; Vitaliano et al., 1987; Yang et al., 2015).

De manera general para el estrés se ha clasificado en tres categorías distintas: la primera son factores estresantes y se refiere a eventos y condiciones negativas que puede sufrir un individuo; la segunda es el estrés percibido, el cual consiste en la experiencia subjetiva individual y finalmente los síntomas de estrés, que son las reacciones fisiológicas y mentales.

Como respuesta a estas situaciones, existen una serie de eventos que movilizan los sistemas hormonales activando respuestas adaptativas que son fundamentales para la vida, en 1950 se describió el sistema de adaptación general relacionado con el estrés, el cual consta de tres etapas: la primera es la de reacción de alarma, la segunda es la de resistencia y tercera consiste en la etapa de agotamiento (Selye, 1950).

Se puede resumir que el estrés es un estado de desarmonía en el organismo, donde se altera la homeostasis debido a estímulos internos o externos llamados estresores. Esta condición coordina respuestas adaptativas del organismo frente a los factores estresantes de cualquier tipo, con el objetivo de restaurar la homeostasis y activar en el organismo

diversas respuestas endocrinas, nerviosas y del sistema inmune, lo cual se conoce como respuesta al estrés (Carrasco & Van de Kar, 2003).

El grado de respuesta al estrés depende del tipo de estresores y de diversos factores adicionales como el tiempo de duración, la

predisposición genética, la personalidad, la experiencia previa, la condición social e incluso la forma de afrontar las circunstancias estresantes. De esta manera, la coordinación del estrés es influenciada por funciones fisiológicas centrales y periféricas para la adaptación y supervivencia (Chrousos & Gold, 1992; Valsamakis et al., 2019).

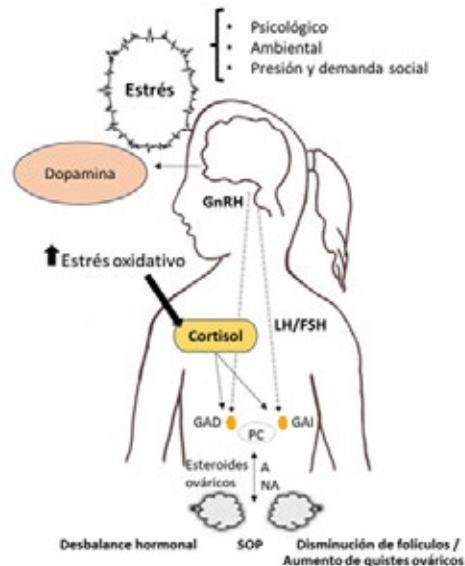
Factores causales del estrés

Existen factores que causan mayor riesgo de condiciones estresantes que provocan la liberación de las hormonas asociadas al estrés, que son la adrenalina y el cortisol. Dentro de estos, se encuentran principalmente el estrés psicológico o emocional, el uso de drogas o alcohol, la exposición ambiental a sustancias peligrosas o nocivas para el organismo y una de las causas que se suman con mayor incidencia en las últimas décadas es el estrés laboral u ocupacional (Sharma et al., 2013). Este genera circunstancias desfavorables para la salud y repercute en el organismo, provocando malestares que tienen efectos negativos en la fisiología, incluido el agotamiento o fatiga constante y tensión general, sumado a un desequilibrio emocional en el sistema de recompensas (Bültmann et al., 2013; Head et al., 2007).

El sistema de recompensas o sistema mesolímbico es un proceso natural durante el cual el cerebro asocia diversos estímulos (sustancias, situaciones, eventos o actividades) con un resultado positivo o deseable, lo que provoca incluso cambios en el comportamiento de un individuo y que de forma regular, las personas buscarán obtener ese estímulo positivo placentero (Robbins & Everitt, 1996).

En este sistema, la dopamina es el neurotransmisor con mayor participación, por ello, ante acontecimientos estresantes, se suele incluir aversión o evitación como respuesta a la situación que provoca estrés, y esto puede regular negativamente a la

neurotransmisión dopaminérgica, provocando conductas negativas del individuo (Baik, 2020; Beninger & Miller, 1998).



El estrés incrementa la liberación de hormonas como cortisol, adrenalina y noradrenalina que afectan a los ovarios por el incremento de los pulsos de GnRH, que modifica la liberación de dopamina y de las hormonas LH y FSH, provocando una modificación sobre los esteroides ováricos. GnRH hormona liberadora de gonadotropinas, LH hormona luteinizante, FSH hormona foliculo estimulante, GAD, glándula adrenal derecha, GAI glándula adrenal izquierda, PC plexo celiaco, A adrenalina, NA noradrenalina, SOP síndrome de ovario poliquístico. Imagen modificada de Pandey et al., 2018.

El estrés tiene dimorfismo sexual

La respuesta al estrés es distinta en hombres y mujeres debido a causas genéticas y hormonales (Bale & Epperson, 2015; Matud, 2004). Para el caso de las mujeres, el estrés puede ocasionar reacciones más severas (como fatiga, dolor de cabeza, cansancio excesivo, problemas en el ciclo menstrual) en comparación con los hombres (Thorsen et al., 2019), probablemente causados por factores de vulnerabilidad debido a factores biológicos y bioquímicos (Arenas & Puigcerver, 2009). Además, el estrés puede ser un desencadenante de la depresión mayor, donde se observa la activación del principal sistema hormonal del estrés, el eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (HPA) que es sexualmente dimórfico (Kendler et al., 1995).

Factores neurales involucrados en la respuesta al estrés

Cuando se presentan situaciones estresantes, el eje HPA ocasiona una respuesta de lucha/huida, la cual se debe a la secreción de las hormonas suprarrenales (cortisol, adrenalina, noradrenalina) y al sistema simpático y parasimpático (Carrasco & Van de Kar, 2003). La respuesta endocrina se origina en el sistema nervioso central y órganos periféricos a través de la vía noradrenérgica del sistema nervioso autónomo (SNA) (Chrousos & Gold, 1992). Adicionalmente, participan otros componentes como la hormona liberadora de corticotropina parvocelular (CRH), las neuronas de arginina y vasopresina del núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) así como las neuronas CRH de los núcleos paragigantocelular y parabranquial de la médula así como grupos de neuronas catecolaminérgicas de la médula, la protuberancia y la amígdala (Berridge & Waterhouse, 2003), (Davis, 1993). Uno de los centros con mayor regulación de la CRH es la amígdala, que envía señales nerviosas al tronco encefálico para que libere catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) (Tsigos & Chrousos, 2002) y al hipotálamo donde se libera la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que estimula la liberación de cortisol en la corteza suprarrenal (Jankord & Herman, 2008).

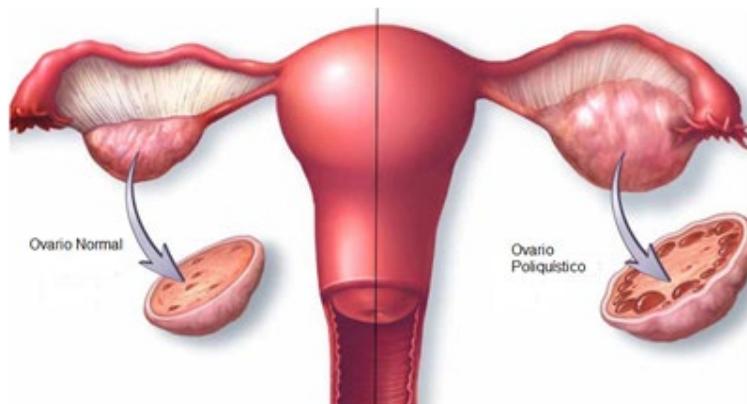
Al distribuirse a través de los vasos sanguíneos, las catecolaminas incrementan la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la respiración, además existen otros cambios fisiológicos como el incremento en la sudoración y dilatación de las pupilas (Vinik et al., 2011). También participan los neurotransmisores simpáticos (acetilcolina y noradrenalina), los cuales regulan la respuesta inicial en condiciones de estrés agudo (el cual se caracteriza por ser una afección que ocurre después de un evento traumático y es de corta duración) (Sorrells et al., 2009). Ante situaciones estresantes, las modificaciones en el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP) tendrán un impacto bioquímico en las gónadas por la liberación de los neurotransmisores involucrados, teniendo como consecuencia una síntesis y liberación alterada de enzimas

y hormonas ováricas involucrando al eje hipotálamo- hipófisis- ovario (HPO); donde participan esteroides sexuales (andrógenos, estrógenos y progesterona), glucocorticoides y mineralocorticoides que tienen como principal efecto modular diversas funciones reproductivas y se sintetizan principalmente en las glándulas suprarrenales, las gónadas, la placenta y el SNC (Gómez-Chang et al., 2012).

Los factores estresantes continuos pueden conducir al desarrollo de depresión mayor, cuya fisiopatología está relacionada con alteraciones en la síntesis y neurotransmisión de la serotonina y por consiguiente, se desarrollan una serie de patologías asociadas con la regulación hormonal (Mahar et al., 2014). Como consecuencia de la liberación de las hormonas del estrés (cortisol, cortisona, adrenalina y noradrenalina) en conjunto con las citocinas proinflamatorias, alteran el metabolismo (Dell'Osso et al., 2016), además de la liberación excesiva de glucocorticoides (Lupien et al., 2009).

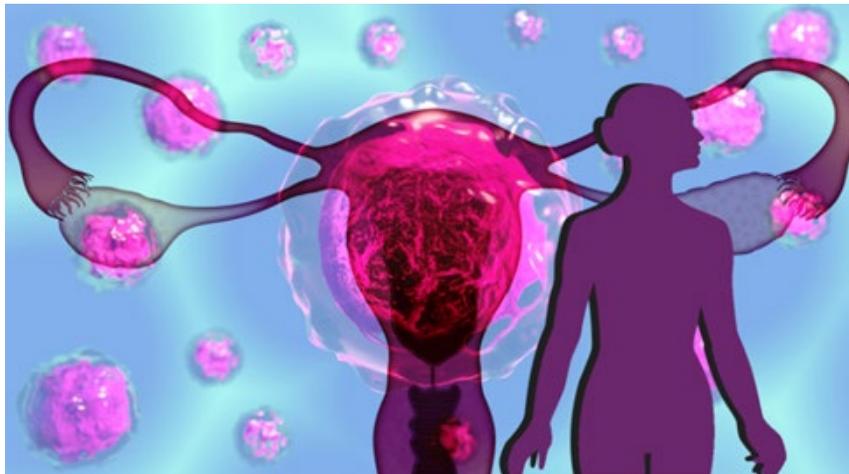
El estrés como factor causal de enfermedades y alteraciones fisiológicas

La relación entre los problemas metabólicos y reproductivos con patologías psicológicas y factores ambientales como el estrés no se ha definido completamente. Las hormonas liberadas ante sucesos estresantes afectan el estado físico y mental de una persona sana modificando el metabolismo y la homeostasis. En las mujeres, se han evaluado los efectos del estrés asociados con patologías que afectan la salud reproductiva y otras patologías como depresión, el síndrome de ovario poliquístico (SOP), endometriosis, problemas de fertilidad y otros padecimientos, los cuales provocan irregularidades menstruales, dolor pélvico crónico, dismenorrea, dispareunia e infertilidad (Laganà et al., 2017).



Se muestra la diferencia entre un ovario normal y uno con múltiples quistes, característico del síndrome de ovario poliquístico (SOP) Imagen modificada de: <https://neucradhealth.in/language/en/stress-and-polycystic-ovarian-syndrome-pcos/>

El SOP es un trastorno endocrino heterogéneo que afecta aproximadamente a una de cada 15 mujeres en todo el mundo. La principal alteración endocrina es la secreción y actividad excesiva de andrógenos. En una gran proporción de mujeres con este trastorno, también se presenta actividad anormal de la insulina. Entre las patologías más asociadas a este síndrome se encuentran la disfunción menstrual, infertilidad, hirsutismo, acné, obesidad y síndrome metabólico (Norman et al., 2007). En las mujeres que presentan alteraciones metabólicas, se desencadena una liberación incrementada de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), producto de la alta concentración de las catecolaminas sobre el organismo, provocando un desequilibrio hormonal heterogéneo.



La alteración del eje endocrino en conjunto con el sistema nervioso central y periférico puede provocar diversos cambios en los ovarios, entre ellos el desarrollo de quistes que pueden dar origen a algún tipo de cáncer en el sistema reproductor femenino. Imagen tomada de: https://researchmatters.in/sites/researchmatters.in/files/ovarian_cancer.png

La alteración del eje neuroendocrino HPO, provoca que las mujeres tengan disfunción ovárica, problemas emocionales, ansiedad, cambios de humor repentinos, entre otros padecimientos como obesidad y desbalance en la liberación de hormonas, características que están estrechamente asociadas con las mujeres diagnosticadas con SOP (Angelino de Blanco et al., 2007; Ilie, 2020; Liao et al., 2021; Pandey et al., 2018) (Fig.1). Sumado a ello, ante la exposición de experiencias estresantes y en tratamientos como la ovariectomía, se ha observado una privación prolongada de hormonas ováricas que puede representar un factor de riesgo para el desarrollo de síntomas depresivos y de ansiedad (Lagunas et al., 2010).

ESTRÉS Y FERTILIDAD

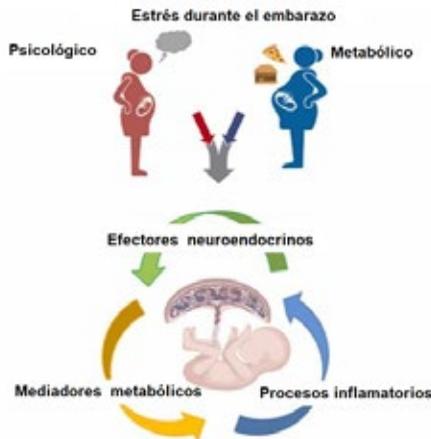
El estrés agudo frecuentemente conduce a estrés psicológico crónico (que es por un periodo prolongado, en comparación con el agudo, tiene mayor probabilidad de afectar el sistema cardiaco, diabetes, obesidad, y otras enfermedades crónicas). Se ha visto que el estrés origina deficiencia en la fertilización del ovocito en estudios de fecundación in vitro, lo que sugiere que el factor estresante tiene impacto negativo sobre los ovarios o sobre los ovocitos directamente (Demyttenaere et al., 1992; Lakatos et al., 2015). En el eje HPO, los factores estresantes afectan e interfieren con el curso temporal de la liberación de hormonas reproductivas. En modelos animales, se ha observado un comportamiento sexual alterado, un incremento en los niveles de prolactina, progesterona, corticosterona y ACTH en el plasma sanguíneo (Dobson et al., 2012; Wagenmaker & Moenter, 2017), así como la biosíntesis de GnRH y su receptor (GnRHR), lo que modifica la secreción de LH. Si hay disminución de GnRH y LH, se limita la disponibilidad de gonadotropina al folículo ovárico, reduciendo la producción de estradiol (Dobson & Smith, 2000). Además, el estrés agudo o crónico se relaciona con el bloqueo, inhibición o retraso del pico preovulatorio de LH, lo que interrumpe el ciclo menstrual en el caso de las mujeres o ciclo estral en otros mamíferos (Mahesh & Brann, 1998).

Al analizar el origen de los abortos espontáneos en mujeres de diversas edades, se observó que la mayoría estuvieron relacionados con condiciones estresantes y con el estrés percibido, de tipo emocional o psicológico. Desafortunadamente, no existen registros médicos a través de los cuales se pueda analizar la condición fisiológica antes del aborto para conocer la situación neuroendocrinológica de esas mujeres con abortos.

Sin embargo, en un estudio donde se analizaron a mujeres en el período previo a la concepción las cuales presentaron niveles altos de alfa-amilasa salival (sAA) que es un biomarcador de estrés, se encontró que dichas mujeres experimentaron una disminución del 29% en la fecundidad, o bien, un aumento en el tiempo para lograr el embarazo, en comparación con las mujeres con niveles más bajos de sAA (Lynch et al., 2018).

Por ejemplo, las mujeres diagnosticadas con la enfermedad de Cushing (hiperplasia de la hipófisis) tienen dificultades para mantener un embarazo por los altos niveles de cortisol que tiene su organismo (Lindsay y Nieman, 2005). Esta sobreexpresión de cortisol, también se ha relacionado con disfunción placentaria comprometida y con resultados adversos en el embarazo (Seckl y Holmes, 2007).

El incremento en las concentraciones de cortisol asociado al estrés en mujeres embarazadas implica mayor concentración de adrenalina circulante, que en conjunto pueden originar un embarazo complejo e incluso en enfermedades cardiovasculares (ECV). Sumado a ello, el aumento de andrógenos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), puede originar un mayor riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico (Greiner et al., 2005). Estas condiciones metabólicas alteradas persisten en mujeres con SOP incluso en la etapa postmenopáusica temprana (Markopoulos et al., 2011).



Los factores estresantes en la mujer embarazada pueden provocar modificaciones en el metabolismo del embrión, causando riesgo de aborto o bien, embriones con riesgo de alteraciones en su genoma que pueden alterar la integridad estructural y funcional del cerebro en desarrollo. Imagen modificada de Musillo et al., 2022.

ESTRÉS DURANTE EL DESARROLLO EMBRIONARIO

En relación con la condición epigenética, se sugiere que las condiciones estresantes o no estresantes que se tengan durante el desarrollo temprano en los humanos (periodos de vida embrionaria, fetal y posnatal) interactúan con el genoma y pueden alterar la integridad estructural y funcional del cerebro en desarrollo y de los sistemas periféricos (Shalev et al., 2013); esta condición se observa en longitud de los telómeros cromosómicos y la actividad de la enzima telomerasa, la cual, durante el desarrollo del embrión está influenciado por las condiciones intrauterinas, incluyendo estímulos estresantes que pueden estar implicados en la programación de este sistema biológico (Entringer et al., 2012).

Sumado a ello, se sabe que los embriones en desarrollo son más vulnerables al estrés durante los períodos de implantación y placentación (Hjöllund et al., 2000; Nepomnaschy et al., 2007); lo cual puede deberse a que el estrés disminuye la fase lútea en las mujeres, originando niveles bajos de progesterona que no permiten la implantación del embrión (Hatch et al., 1999).

CONCLUSIÓN

El sistema reproductor femenino y los órganos que lo conforman están vinculados a distintos procesos neurales y endocrinos. La homeostasis del organismo permite que se originen condiciones idóneas para permitir la maduración folicular y tener un ovocito maduro listo para originar un

nuevo organismo. Las alteraciones en alguno de los procesos metabólicos originan que esta función no se realice correctamente o bien que se desencadenen diversas patologías asociadas a los ejes neuroendocrinos vinculados con los ovarios como el HPA y HPO.

El estrés, en conjunto con las hormonas esteroides y neuropéptidos asociados, se ha convertido en un factor importante para explicar problemas relacionados con la fertilidad, enfermedades gastrointestinales y cardiovasculares. Estas alteraciones pueden ser tratadas con terapias psicológicas y en caso de diagnóstico clínico con ayuda farmacológica (Mulder et al., 2002; Nepomnaschy et al., 2007).

Las mujeres, en comparación con los hombres, presentan con mayor intensidad los síntomas adversos causados por el estrés, por lo que es necesario un diagnóstico y tratamiento apropiado para promover prácticas laborales y sociales que incluyan un mejor desarrollo para este grupo poblacional. Sumado a ello, es recomendable disminuir los factores estresantes en las mujeres embarazadas, ya que como se enfatiza en diversos estudios, estos cambios fisiológicos pueden provocar que el embrión sufra alteraciones genómicas relacionadas con la epigenética, producto de la exposición a las hormonas como el cortisol y adrenalina.

El estrés es un factor que influye sobre los individuos y afecta negativamente diferentes aspectos, incluyendo los sociales, conductuales, fisiológicos y reproductivos. En las mujeres la afectación es mayor debido a la participación de diferentes hormonas y neurotransmisores como el cortisol y las catecolaminas, ocasionando diversas enfermedades que influyen en su calidad de vida y en su salud integral.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Los datos de este artículo, así como los detalles técnicos para la realización del experimento, se pueden compartir a solicitud directa con el autor de correspondencia.

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

REFERENCIAS

- Angelino de Blanco, M. C., Febres Balestrini, F., Molina Vilchez, R., & Francis Santos, M. L. (2007). Etiopatogenia del síndrome de ovario poliquístico. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 5(3), 9-15.
- Arenas, M. C., & Puigcerver, A. (2009). Diferencias entre hombres y mujeres en los trastornos de ansiedad: Una aproximación psicobiológica. *Escritos de Psicología (Internet)*, 3(1), 20-29.
- Baik, J.-H. (2020). Stress and the dopaminergic reward system. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00532-4>
- Bale, T. L., & Epperson, C. N. (2015). Sex differences and stress across the lifespan. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1413-1420. <https://doi.org/10.1038/nn.4112>
- Beninger, R. J., & Miller, R. (1998). Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22(2), 335-345. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(97\)00019-5](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(97)00019-5)
- Berridge, C. W., & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus–noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*, 42(1), 33-84. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00143-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00143-7)
- Biomarkers of preconception stress and the incidence of pregnancy loss | Human Reproduction | Oxford Academic. (s. f.). Recuperado 4 de noviembre de 2022
- Bültmann, U., Nielsen, M. B. D., Madsen, I. E. H., Burr, H., & Rugulies, R. (2013). Sleep disturbances and fatigue: Independent predictors of sickness absence? A prospective study among 6538 employees. *European Journal of Public Health*, 23(1), 123-128. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckr207>
- Carrasco, G. A., & Van de Kar, L. D. (2003). Neuroendocrine pharmacology of stress. *European Journal of Pharmacology*, 463(1-3), 235-272. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01285-8](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01285-8)
- Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, 267(9), 1244-1252.
- Davis, C. A. (1993). A simple model for the formation of compressive stress in thin films by ion bombardment. *Thin Solid Films*, 226(1), 30-34. [https://doi.org/10.1016/0040-6090\(93\)90201-Y](https://doi.org/10.1016/0040-6090(93)90201-Y)
- Dell'Osso, L., Abelli, M., Carpita, B., Pini, S., Castellini, G., Carmassi, C., & Ricca, V. (2016). Historical evolution of the concept of anorexia nervosa and relationships with orthorexia nervosa, autism, and obsessive–compulsive spectrum. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12. <https://doi.org/10.2147/NDT.S108912>
- Demyttenaere, K., Nijs, P., Evers-Kiebooms, G., & Koninckx, P. R. (1992). Coping and the ineffectiveness of coping influence the outcome of in vitro fertilization through stress responses. *Psychoneuroendocrinology*, 17(6), 655-665. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(92\)90024-2](https://doi.org/10.1016/0306-4530(92)90024-2)
- Dobson, H., Fergani, C., Routly, J. E., & Smith, R. F. (2012). Effects of stress on reproduction in ewes. *Animal Reproduction Science*, 130(3-4), 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2012.01.006>
- Dobson, H., & Smith, R. F. (2000). What is stress, and how does it affect reproduction? *Animal Reproduction Science*, 60-61, 743-752. [https://doi.org/10.1016/s0378-4320\(00\)00080-4](https://doi.org/10.1016/s0378-4320(00)00080-4)
- Entringer, S., Buss, C., & Wadhwa, P. D. (2012). Prenatal stress, telomere biology, and fetal programming of health and disease risk. *Science Signaling*, 5(248), pt12. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2003580>
- Gómez-Chang, E., Larrea, F., & Martínez-Montes, F. (2012). Vías de señalización asociadas a la esteroidogénesis. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 15(1), 24-36.
- Greiner, M., Paredes, A., Araya, V., & Lara, H. E. (2005). Role of stress and sympathetic innervation in the development of polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 28(3), 319-324. <https://doi.org/10.1385/ENDO:28:3:319>
- Hatch, M. C., Figa-Talamanca, I., & Salerno, S. (1999). Work stress and menstrual patterns among American and Italian nurses. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 25(2), 144-150. <https://doi.org/10.5271/sjweh.417>

- Head, J., Kivimäki, M., Siegrist, J., Ferrie, J. E., Vahtera, J., Shipley, M. J., & Marmot, M. G. (2007). Effort-reward imbalance and relational injustice at work predict sickness absence: The Whitehall II study. *Journal of Psychosomatic Research*, 63(4), 433-440. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.06.021>
- Hjöllund, N. H., Jensen, T. K., Bonde, J. P., Henriksen, T. B., Andersson, A. M., Kolstad, H. A., Ernst, E., Giwercman, A. J., Skakkebaek, N. E., & Olsen, J. (2000). [Stress and fertility. A follow-up study among couples planning the first pregnancy]. *Ugeskrift for Laeger*, 162(38), 5081-5086.
- Ilie, I. R. (2020). Neurotransmitter, neuropeptide and gut peptide profile in PCOS-pathways contributing to the pathophysiology, food intake and psychiatric manifestations of PCOS. *Advances in Clinical Chemistry*, 96, 85-135. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.11.004>
- Jankord, R., & Herman, J. P. (2008). Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1148, 64-73. <https://doi.org/10.1196/annals.1410.012>
- Järvelin-Pasanen, S., Sinikallio, S., & Tarvainen, M. P. (2018). Heart rate variability and occupational stress-systematic review. *Industrial Health*, 56(6), 500-511. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2017-0190>
- Kendler, K. S., Kessler, R. C., Walters, E. E., Maclean, C., Neale, M. C., Heath, A. C., & Eaves, L. J. (1995). Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *The American Journal of Psychiatry*, 152(6), 833-842. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.6.833>
- Laganà, A. S., La Rosa, V. L., Rapisarda, A. M. C., Valenti, G., Sapia, F., Chiofalo, B., Rossetti, D., Ban Frangež, H., Vrtačnik Bokal, E., & Vitale, S. G. (2017). Anxiety and depression in patients with endometriosis: Impact and management challenges. *International Journal of Women's Health*, 9, 323-330. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S119729>
- Lagunas, N., Calmarza-Font, I., Diz-Chaves, Y., & Garcia-Segura, L. M. (2010). Long-term ovariectomy enhances anxiety and depressive-like behaviors in mice submitted to chronic unpredictable stress. *Hormones and Behavior*, 58(5), 786-791. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.07.014>
- Lakatos, E., Szabó, G., F Szigeti, J., & Balog, P. (2015). [Relationships between psychological well-being, lifestyle factors and fertility]. *Orvosi Hetilap*, 156(12), 483-492. <https://doi.org/10.1556/OH.2015.30104>
- Liao, B., Qiao, J., & Pang, Y. (2021). Central Regulation of PCOS: Abnormal Neuronal-Reproductive-Metabolic Circuits in PCOS Pathophysiology. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.667422>
- Lindsay, J. R., & Nieman, L. K. (2005). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: Challenges in disease detection and treatment. *Endocrine Reviews*, 26(6), 775-799. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0025>
- Lynch CD, Sundaram R, Buck Louis GM. Biomarkers of preconception stress and the incidence of pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2018 Apr 1;33(4):728-735. doi: 10.1093/humrep/dey030. PMID: 29490045; PMCID: PMC6065502
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(6), 434-445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
- Mahar, I., Bambico, F. R., Mechawar, N., & Norega, J. N. (2014). Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 38, 173-192. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.009>
- Mahesh, V. B., & Brann, D. W. (1998). Regulation of the preovulatory gonadotropin surge by endogenous steroids. *Steroids*, 63(12), 616-629. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(98\)00075-0](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(98)00075-0)
- Markopoulos, M. C., Rizos, D., Valsamakis, G., Deligeoroglou, E., Grigoriou, O., Chrousos, G. P., Creatsas, G., & Mastorakos, G. (2011). Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(3), 623-631. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0130>
- Matud, M. P. (2004). Gender differences in stress and coping styles. *Personality and Individual Differences*, 37, 1401-1415. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2004.01.010>

- Mulder, E. J. H., Robles de Medina, P. G., Huizink, A. C., Van den Bergh, B. R. H., Buitelaar, J. K., & Visser, G. H. A. (2002). Prenatal maternal stress: Effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Human Development*, 70(1-2), 3-14. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(02\)00075-0](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(02)00075-0)
- Musillo, C., Berry, A. & Cirulli, F. (2022). Prenatal psychological or metabolic stress increases the risk for psychiatric disorders: the "funnel effect" model. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 136,104624, ISSN 0149-7634, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104624>.
- Nepomnaschy, P. A., Sheiner, E., Mastorakos, G., & Arck, P. C. (2007). Stress, immune function, and women's reproduction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1113, 350-364. <https://doi.org/10.1196/annals.1391.028>
- Norman, R. J., Dewailly, D., Legro, R. S., & Hickey, T. E. (2007). Polycystic ovary syndrome. *Lancet (London, England)*, 370(9588), 685-697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61345-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61345-2)
- Pandey, A. K., Gupta, A., Tiwari, M., Prasad, S., Pandey, A. N., Yadav, P. K., Sharma, A., Sahu, K., Asrafuzzaman, S., Vengayil, D. T., Shrivastav, T. G., & Chaube, S. K. (2018). Impact of stress on female reproductive health disorders: Possible beneficial effects of shatavari (*Asparagus racemosus*). *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 103, 46-49. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.003>
- Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1996). Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(2), 228-236. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(96\)80077-8](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(96)80077-8)
- Seckl, J. R., & Holmes, M. C. (2007). Mechanisms of disease: Glucocorticoids, their placental metabolism and fetal «programming» of adult pathophysiology. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism*, 3(6), 479-488. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0515>
- Selye, H. (1950). Stress and the General Adaptation Syndrome. *British Medical Journal*, 1(4667), 1383-1392.
- Shalev, I., Entringer, S., Wadhwa, P. D., Wolkowitz, O. M., Puterman, E., Lin, J., & Epel, E. S. (2013). Stress and telomere biology: A lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1835-1842. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.03.010>
- Sharma, V. K., Trakroo, M., Subramaniam, V., Rajajeyakumar, M., Bhavanani, A. B., & Sahai, A. (2013). Effect of fast and slow pranayama on perceived stress and cardiovascular parameters in young health-care students. *International Journal of Yoga*, 6(2), 104-110. <https://doi.org/10.4103/0973-6131.113400>
- Sorrells, S. F., Caso, J. R., Munhoz, C. D., & Sapolsky, R. M. (2009). The stressed CNS: When glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron*, 64(1), 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.032>
- Thorsen, S. V., Pedersen, J., Flyvholm, M.-A., Kristiansen, J., Rugulies, R., & Bültmann, U. (2019). Perceived stress and sickness absence: A prospective study of 17,795 employees in Denmark. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 92(6), 821-828. <https://doi.org/10.1007/s00420-019-01420-9>
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865-871. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00429-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00429-4)
- Valsamakis, G., Chrousos, G., & Mastorakos, G. (2019). Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 48-57. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.031>
- Vinik, A. I., Maser, R. E., & Ziegler, D. (2011). Autonomic imbalance: Prophet of doom or scope for hope? *Diabetic Medicine*, 28(6), 643-651. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03184.x>
- Vitaliano, P. P., Russo, J., & Maiuro, R. D. (1987). Locus of control, type of stressor, and appraisal within a cognitive-phenomenological model of stress. *Journal of Research in Personality*, 21(2), 224-237. [https://doi.org/10.1016/0092-6566\(87\)90009-2](https://doi.org/10.1016/0092-6566(87)90009-2)
- Wagenmaker, E. R., & Moenter, S. M. (2017). Exposure to Acute Psychosocial Stress Disrupts the Luteinizing Hormone Surge Independent of Estrous Cycle Alterations in Female Mice. *Endocrinology*, 158(8), 2593-2602. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00341>
- Yang, L., Zhao, Y., Wang, Y., Liu, L., Zhang, X., Li, B., & Cui, R. (2015). The Effects of Psychological Stress on Depression. *Current Neuropharmacology*, 13(4), 494-504. <https://doi.org/10.2174/1570159X1304150831150507>