

# Endocrinología **Ginecológica**: Claves para la práctica en la actualidad

## Compiladoras

María Patricia Hormaza Ángel

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo



618.1  
H812

Hormaza Ángel, María Patricia, Jaramillo Jaramillo, Laura Isabel, Compiladoras / Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad / María Patricia Hormaza Ángel, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo, Compiladoras -- Medellín: UPB, 2024  
317 p.; 16,5x23,5 cm.  
ISBN: 978-628-500-147-5

1. Endocrinología – 2. Ginecología – 3. Ciclo Menstrual – 4. Síndrome del Ovario Poliquístico – 5. Endometriosis – 6. Disfunciones Sexuales Psicológicas

CO-MdUPB / spa / rda  
SCDD 21 / Cutter-Sanborn

© Varios autores  
© Editorial Universidad Pontificia Bolivariana  
Vigilada Mineducación

**Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad**

ISBN: 978-628-500-147-5 (versión digital)  
Primera edición, 2024  
Escuela Ciencias de la Salud

**Gran Canciller UPB y Arzobispo de Medellín:** Mons. Ricardo Tobón Restrepo

**Rector General:** Padre Diego Marulanda Díaz

**Vicerrector Académico:** Álvaro Gómez Fernández

**Decano de la Escuela de Ciencias de la Salud y Director de la Facultad de Medicina:** Marco Antonio González Agudelo

**Coordinadora (e) Editorial:** Maricela Gómez Vargas

**Producción:** Ana Milena Gómez Correa

**Corrección de Estilo:** Alexis Arbey Ramírez López

**Diagramación:** María Isabel Arango Franco

**Imagen portada:** Shutterstock 2231112609

**Dirección Editorial:**

Editorial Universidad Pontificia Bolivariana, 2024

Correo electrónico: editorial@upb.edu.co

www.upb.edu.co

Medellín - Colombia

**Radicado:** 2314-18-06-24

Prohibida la reproducción total o parcial, en cualquier medio o para cualquier propósito sin la autorización escrita de la Editorial Universidad Pontificia Bolivariana.



# Amenorrea hipotalámica funcional

**María Patricia Hormaza Ángel**

Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Subespecialista en Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana Universidad Católica de Chile.

**María Alejandra Mejía Carmona**

Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana.

## Introducción

El ciclo menstrual regular es un marcador de bienestar físico y mental en todas las mujeres en edad reproductiva. Múltiples factores pueden actuar como disruptores de la fisiología del eje hipotalámico-pituitario-ovárico (HPO) y causar trastornos menstruales<sup>1</sup>. Dentro de estos, la amenorrea hipotalámica funcional es uno de los trastornos endocrinos crónicos que causa una alteración en la secreción pulsátil de hormonas en el hipotálamo que, a su vez, da como resultado la supresión del eje hipotalámico-pituitario-ovárico. Es explicada predominantemente por el estrés, la disminución de la ingesta calórica, el ejercicio excesivo o una combinación de estos<sup>2</sup>. Además, es una condición que afectará negativamente la salud de las mujeres en edad fértil sobre el sistema esquelético, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso, la función sexual y la salud mental. El tratamiento se guía principalmente en eliminar la causa subyacente y cambios en los estilos de vida, si no obtienen respuesta con el manejo conservador se debe iniciar manejo con terapia hormonal entre otras descritas en la literatura<sup>1,2</sup>. Este capítulo tiene como objetivo realizar una amplia revisión sobre el tema y orientar el enfoque adecuado para el manejo de las pacientes con este diagnóstico.



## Definición

Para definir la amenorrea hipotalámica es importante comprender el término amenorrea, esto es, la ausencia de menstruación. Esta a su vez puede ser categorizada como amenorrea primaria o secundaria. La primaria es la ausencia de menarca en las mujeres, que está dada por la edad y según el desarrollo de los caracteres sexuales; por lo tanto, se considera amenorrea primaria en mujeres mayores o iguales a 15 años con desarrollo sexual normal o mayores o iguales a 13 años sin desarrollo sexual normal. La amenorrea secundaria es el cese de la menstruación después de la menarca<sup>3</sup>.

Con base en los términos anteriores, la amenorrea hipotalámica funcional se define como una forma de hipoestrogenismo que se manifiesta durante al menos 6 meses y que no se debe a causas orgánicas ni anatómicas identificables<sup>4</sup>. Por lo general, es causada por una secreción deficiente de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que, a su vez, conduce a una falla en la liberación de gonadotropina pituitaria y esteroides gonadales<sup>1,2,4</sup>. Esto puede ser explicado por diversos factores etiológicos, como la malnutrición o la restricción calórica, la depresión, el estrés psicógeno, el gasto energético excesivo relacionado con el ejercicio o una combinación de todos los anteriores. Es importante tener en cuenta, que esta condición es un diagnóstico de exclusión y siempre se deben descartar otras etiologías que explican la amenorrea secundaria.

## Epidemiología

La amenorrea hipotalámica funcional es responsable de aproximadamente el 25% al 35% de los casos de amenorrea secundaria y también puede explicar el 3% de los casos de amenorrea primaria<sup>5</sup>. Es una condición que se describe en el 10% de mujeres que realizan ejercicio de alto rendimiento y hasta en el 4% de las mujeres adolescentes y adultas jóvenes con un diagnóstico de trastornos de la conducta alimentaria. El estrés emocional también está asociado con amenorrea hipotalámica y se ha considerado tanto una causa como un efecto de la enfermedad, aunque datos sobre la presentación de esta entidad en pacientes con estrés son limitados<sup>6</sup>.

Al scanear el código QR encontrará la guía de práctica clínica desarrollada por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, Sociedad Europea de Endocrinología y la Sociedad de Endocrinología Pediátrica.



## ■ Etiopatogenia

El funcionamiento normal del eje hipotalámico-pituitario-ovárico es esencial para una adecuada función ovulatoria. Las gonadotropinas, es decir, la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH), son secretadas por la glándula pituitaria como consecuencia de la estimulación pulsátil de la GnRH generada en el hipotálamo<sup>7</sup>. La amenorrea hipotalámica se explica por una señalización anormal entre el hipotálamo y la glándula pituitaria donde se produce una secreción anormal de GnRH. Esta secreción reducida de GnRH conduce a niveles de LH y FSH que son insuficientes para mantener la foliculogénesis completa y la función ovárica normal, que resulta con la consiguiente deficiencia de estrógenos<sup>8</sup>. El patrón alterado de secreción de gonadotropinas impide la maduración de los folículos ováricos y la secreción de estrógenos, lo que da lugar a ciclos anovulatorios y amenorrea. Estos pulsos deficientes de GnRH se han asociado con diferentes procesos fisiopatológicos relacionados con pérdida de peso, ejercicio extremo o el estrés, en los cuales se han descrito alteraciones en diferentes neuromoduladores que cumplen funciones de estimulación o inhibición, alterando la función hipotalámica<sup>9</sup>, todos estos se presentan en la tabla 1. El grado de alteración del eje HPO depende de diferentes factores: la intensidad y gravedad de los factores estresantes, factores personales y ambientales, alteraciones genéticas o epigenéticas<sup>10</sup>.

■ **Tabla 1.** Mecanismos fisiopatológicos en amenorrea hipotalámica.

Neuromodulador	Relación con HPO	Etiología
IGF – 1	Disminuye	Estrés, ejercicio
T4 – T3	Disminuye	Estrés
LEPTINA	Disminuye	Trastornos alimentarios
KISSPEPTIN	Disminuye	Trastornos alimentarios, estrés, ejercicio
CORTISOL	Aumenta	Estrés, ejercicio
GRELINA	Aumenta	Trastornos alimentarios

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en las referencias<sup>9,10</sup>.



La consecuencia final de esta alteración a nivel del eje HPO es el hipoestrogenismo sostenido, que a la larga es el responsable de la alteración a nivel de múltiples sistemas. Dentro de estos, el metabolismo óseo, al cual se le dificulta la consecución del pico de masa ósea, favoreciendo así una reducción de la densitometría mineral ósea (DMO) y exponiendo al paciente a un mayor riesgo de fracturas por fragilidad. A nivel del sistema cardiovascular se presenta una disfunción endotelial, un deterioro del sistema vasodilatador del óxido nítrico, actividad anormal del sistema nervioso autónomo, activación del sistema angiotensina-renina y aumento del colesterol total y triglicéridos, aumentando el riesgo de presentar enfermedades cardio metabólicas<sup>11</sup>.

También se ha descrito un trasfondo genético, como lo demuestra la identificación de algunas mutaciones genéticas posiblemente relacionadas con el hipogonadismo hipogonadotrópico en hasta el 13% de las mujeres con amenorrea<sup>7</sup>.

## ■ Características clínicas

La principal manifestación clínica es ausencia de menstruación que por lo general es crónica (presentación de más de 6 meses). Debido a que las mujeres con amenorrea hipotalámica funcional tienen deficiencia de estrógenos, corren un mayor riesgo de sufrir las consecuencias de la deficiencia de esta hormona esteroidea y consultan por algunas de ellas: amenorrea o trastornos del ciclo menstrual, baja densidad ósea o fractura patológica, infertilidad, atrofia vaginal y disfunción sexual. Los sofocos rara vez ocurren en mujeres con amenorrea hipotalámica, a menos que hayan interrumpido recientemente la terapia con estrógenos; la presencia de sofocos debe sugerir otro diagnóstico, como insuficiencia ovárica primaria. También corren el riesgo de presentar comorbilidades psiquiátricas, como ansiedad y trastornos del estado de ánimo<sup>12</sup>.

El examen físico es importante para evaluar el peso y la composición corporal, el índice de masa corporal, el hirsutismo, la hipotermia, la bradicardia, la piel delgada y los signos de otras causas de amenorrea (por ejemplo, acné, seborrea, galactorrea, cefalea y trastornos visuales).

## Diagnóstico

Se basa esencialmente en una buena historia clínica. La evaluación inicial debe incluir la historia clínica de la paciente (antecedentes personales, aparición de la menarca, ciclos menstruales, tiempo y modalidad de la amenorrea), una evaluación psicológica detallada, así como una investigación de las actitudes del paciente, los hábitos de ejercicio y alimentación, las fluctuaciones de peso y la identificación de cualquier situación de estrés inducida por pérdidas, problemas familiares o laborales<sup>1,2,10</sup>.

Como en toda mujer con amenorrea de inicio reciente, primero se deben descartar otras causas antes de diagnosticar esta condición. Los hallazgos de apoyo en el examen físico incluyen evidencia de disminución de los efectos del estrógeno y ausencia de otras enfermedades importantes. Adicionalmente, el perfil hormonal, el cual debe incluir estudios de gonadotropinas, función tiroidea, prolactina y hormonal sexuales; estos son de gran ayuda para el estudio de los principales diagnósticos diferenciales<sup>4,12</sup> y se describen en la tabla 2.

**Tabla 2.** Diagnósticos diferenciales.

	Amenorrea hipotalámica	Insuficiencia ovárica prematura	Síndrome de ovario poliquístico	Hiperprolactinemia
LH	< 10	> 25	< 15	< 10
FSH	< 10	> 25	< 10	< 10
LH/FSH	1 o < 1	FSH > LH	LH > FSH	LH < FSH
Estradiol	< 50	< 50	50 o más	< 50 o Normal
Prolactina	Normal baja	Normal	Normal o Normal alta	Alta
TSH	Normal baja	Normal	Normal	Normal o alta
DHEAS	Normal	Normal baja	Normal alta	Normal
Testosterona	Normal o Normal baja	Normal baja	Alta o Normal alta	Normal Normal baja
17 OHP	Normal baja	Normal baja	Normal	Normal

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia<sup>4</sup>.



Por lo general, también se debe solicitar un hemograma completo, la evaluación de su perfil de lípidos y el metabolismo de la glucosa, la tasa de sedimentación o la proteína C reactiva y un panel metabólico básico para excluir afecciones inflamatorias y también pruebas serológicas para excluir la enfermedad celíaca<sup>12</sup>.

Algunas guías y expertos recomiendan realizar una densidad mineral ósea (DMO) basal, medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), si la amenorrea está presente durante más de seis meses o incluso antes en aquellas con antecedentes o sospecha de deficiencia nutricional grave<sup>13</sup>. No hay evidencia o recomendaciones claras en cuanto a la periodicidad del seguimiento. La solicitud de densitometría ósea, a todas, no deja de ser controversial, debido a que a veces puede producir más angustia y estrés a la paciente y al propio médico, motivando a iniciar tratamiento para mejorar masa ósea, tipo bifosfonatos, que no están indicados. Lo mejor es individualizar a la paciente y solicitarle el examen a aquellas pacientes que lleven más tiempo en amenorrea sin mejoría o en las que presentan varios factores de riesgo. Muchas veces estas pacientes con solo tratar la causa adyacente mejoran, en otras ocasiones es necesario iniciar la terapia hormonal hasta que el eje hormonal reinicie labores.

## ■ Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la amenorrea hipotalámica incluyen la restauración de la función ovárica ovulatoria, la fertilidad y la reducción de las consecuencias nocivas a largo plazo (mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis, depresión y otras afecciones psiquiátricas)<sup>14</sup>. El tratamiento se basa principalmente en eliminar la causa subyacente y cambios en los estilos de vida. Si no obtienen respuesta con el manejo conservador se debe iniciar manejo con terapia hormonal entre las descritas en la literatura, mientras se recupera de la causa que a veces se demora meses o años. Por ejemplo, una paciente con amenorrea por trastornos alimentarios o anorexia, hasta que no recupere su peso y su porcentaje de grasa adecuadamente, puede durar varios meses sin menstruación.

Los tratamientos se pueden dividir en tratamiento no farmacológico, el cual se considera como pilar del tratamiento y, el farmacológico, si no hay respuesta al anterior<sup>1,14</sup>.

## Tratamiento no farmacológico

El tratamiento inicial es el no farmacológico y debe orientarse al abordaje de la causa primaria (por ejemplo, abordaje del estrés, reducción del ejercicio, corrección de la pérdida de peso). Se ha demostrado en un considerable número de pacientes la recuperación espontánea de la función menstrual mediante la modificación del estilo de vida, orientación psicológica o acomodación al estrés ambiental. Dentro de estas se recomienda lo siguiente:

- **Ingesta calórica adecuada para el gasto de energía:** se debe instruir a los pacientes para que aumenten la ingesta calórica o reduzcan el ejercicio y trabajen para aumentar su peso corporal, una mejor estrategia es apuntar al peso igual o superior al peso en el que se perdió la menstruación. Se ha demostrado que un aumento del 10% del peso puede llevar al retorno de los ciclos menstruales<sup>15</sup>.
- **Mejorar los comportamientos alimentarios en personas con trastornos subyacentes:** es importante un enfoque multidisciplinario que cuente con psicología, psiquiatría y nutrición, para abordar los trastornos alimentarios. El tratamiento tiene como objetivo el cese de los pensamientos y comportamientos restrictivos, la restauración de la nutrición y el peso apropiados, y el funcionamiento normal del cuerpo<sup>16</sup>.
- **Reducción del estrés:** es importante discutir sobre este tema y establecer metas para disminuir el estrés<sup>15,16</sup>.
- **La terapia cognitiva conductual:** se ha demostrado que conduce a la recuperación ovulatoria, reduce los niveles de cortisol y aumenta los niveles de leptina y TSH<sup>17</sup>.

## Tratamiento farmacológico

La indicación de iniciar tratamiento farmacológico se da cuando no hay evidencia de recuperación después de 6 a 12 meses de intervenciones en el estilo de vida. Se centra en terapia de reemplazo hormonal, manejo de la fertilidad y de la baja masa ósea. También se han realizado estudios que incluyen terapia con leptina y kispentina, los cuales se ha demostrado beneficio. En la guía clínica se hacen las siguientes recomendaciones<sup>4</sup>:

- **Terapia de reemplazo hormonal:** se sugiere iniciar una terapia hormonal con estradiol transdérmico y progesterona cíclica. Por lo general, se recomienda



el uso de parches transdérmicos de 17-beta E2 (100 mcg) que se aplican continuamente con 200 mg de progesterona micronizada cíclica durante 12 días cada mes (para protección del endometrio)<sup>18</sup>. En nuestro medio no contamos con el parche de estradiol de 100 microgramos, solo parches de 50 ug y otras presentaciones de estradiol en gel transdérmico o en puff de pulverizador, o estradiol por vía oral.

Otras opciones de progestina cíclica incluyen 5 a 10 mg de medroxiprogesterona o 5 mg de noretindrona durante 10 a 14 días. Adicionalmente, el reemplazo de estrógenos locales puede ayudar con el tratamiento de la sequedad vaginal y la dispareunia.

- **Manejo de la fertilidad:** puede lograrse mediante la inducción de la ovulación con clomifeno en casos leves o con gonadotropinas menopáusicas humanas. Se describe en casos severos la administración pulsátil de GnRH<sup>19</sup>.
- **Manejo de la baja masa ósea:** las estrategias de control más eficaces para la pérdida ósea siguen siendo inicialmente el manejo conservador con estrógenos, antes descrito; además de la reposición de calcio y vitamina D. Sin embargo, en algunas pacientes que no se logra exitosamente el control de su etiología primaria, existe una necesidad de tratamiento farmacológico efectivo a largo plazo para proteger los huesos. Actualmente, los datos recomiendan el reemplazo transdérmico de estrógenos como la estrategia óptima para la prevención de baja masa ósea. Otro de los tratamientos utilizados son aquellos para el manejo de la osteoporosis. Dentro de los más usados se cuenta con los bifosfonatos, los cuales cuentan con un número limitado de estudios que evalúan la pérdida ósea relacionada con la amenorrea hipotalámica, por lo que no se recomiendan<sup>20</sup>. mejores preferible el manejo con agentes anabólicos como la teriparatida, con buenos resultados en diferentes estudios<sup>21</sup>.
- **Nuevas terapias en estudio:** se han estudiado opciones con fines terapéuticos que tienen como objetivo actuar sobre los diferentes procesos fisiopatológicos, dentro de estos encontramos en la literatura estudios con buenos resultados acerca del uso de L- Carnitina, un compuesto con un efecto positivo sobre el aumento de los niveles de LH, administración de Leptina, el cual en estudios demuestra ciclos menstruales ovulatorios en el 38% , pulsatilidad de LH y aumento en niveles de estradiol, IGF-1, hormona tiroidea y marcadores de formación ósea<sup>22</sup> y la Kisspeptin-54 presenta el papel más prometedor como opción terapéutica, viene por el uso de una infusión continua en dosis variables durante 10 horas, que fue asociado con un aumento en la pulsatilidad de la LH en todas las mujeres<sup>23</sup>.

## ■ Conclusión

La amenorrea hipotalámica es una causa común de amenorrea en mujeres de edad reproductiva que puede pasar desapercibida. Una evaluación clínica minuciosa es crucial para diagnosticar a estas mujeres, establecer la causa factor e iniciar intervenciones oportuna y apropiadamente. Las opciones de tratamiento deben ser personalizadas y tienden a centrarse en aliviar los problemas nutricionales subyacentes o estrés psicosocial por estilo de vida e intervenciones conductuales. La terapia hormonal puede resultar útil en el futuro, especialmente en aquellas mujeres que no responden al tratamiento conductual de primera línea. Se están estudiando nuevas alternativas, las cuales prometen buenos resultados.

## ■ Referencias bibliográficas

1. Ruiz-Zambrana A, Berga SL. A Clinician's Guide to Functional Hypothalamic Amenorrhea. *Clin Obstet Gynecol*. 2020;63(4):706-19.
2. Gordon CM. Functional Hypothalamic Amenorrhea. *N Engl J Med*. 2010;363(4):365-71.
3. Cron JA. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):39-48.
4. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413-39.
5. Berga SL. Functional Hypothalamic Amenorrhea. In: Huhtaniemi I. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier; 2019. p. 444-50.
6. Tranoulis A, Soldatou A, Georgiou D, Mavrogianni D, Loutradis D, Michala L. Adolescents and young women with functional hypothalamic amenorrhoea: is it time to move beyond the hormonal profile? *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(4):1095-101.
7. Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Extensive personal experience. 1999;84(6):7.
8. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:204201882094585.
9. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarząbek-Bielecka G, Walkowiak A, Osowicz-Korolonek L, Syrenicz M, et al. Functional hypothalamic amenorrhoea — diagnostic challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynol Pol*. 2015;66(3):252-68.
10. Meczekalski B, Niwczyk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;67:102288.
11. Shufelt C, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017;35(03):256-62.



12. Lania A, Gianotti L, Gagliardi I, Bondanelli M, Vena W, Ambrosio MR. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: an overview. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(9):1001-10.
13. Pedreira CC, Maya J, Misra M. Functional hypothalamic amenorrhea: Impact on bone and neuropsychiatric outcomes. *Front Endocrinol.* 2022;13:953180.
14. Pape J, Herbison AE, Leeners B. Recovery of menses after functional hypothalamic amenorrhoea: if, when and why. *Hum Reprod Update.* 2021;27(1):130-53.
15. Saldanha N, Fisher M. Menstrual disorders in adolescents and young adults with eating disorders. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022;52(8):101240.
16. Huhmann K. Menses Requires Energy: A Review of How Disordered Eating, Excessive Exercise, and High Stress Lead to Menstrual Irregularities. *Clin Ther.* 2020;42(3):401-7.
17. Michopoulos V, Mancini F, Loucks TL, Berga SL. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2013;99(7):2084-2091.e1.
18. Shen ZQ, Xu JJ, Lin JF. Resumption of menstruation and pituitary response to gonadotropin-releasing hormone in functional hypothalamic amenorrhea subjects undertaking estrogen replacement therapy. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(10).
19. Tranoulis A, Laios A, Pampanos A, Yannoukakos D, Loutradis D, Michala L. Efficacy and safety of pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy among patients with idiopathic and functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;109(4):708-719.e8.
20. Behary P, Comninou AN. Bone Perspectives in Functional Hypothalamic Amenorrhoea: An Update and Future Avenues. *Front Endocrinol.* 2022;13:923791.
21. Fazeli PK, Wang IS, Miller KK, Herzog DB, Misra M, Lee H, et al. Teriparatide Increases Bone Formation and Bone Mineral Density in Adult Women With Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1322-9.
22. Chou SH, Chamberland JP, Liu X, Matarese G, Gao C, Stefanakis R, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108(16):6585-90.
23. Abbara A, Eng PC, Phylactou M, Clarke SA, Richardson R, Sykes CM, et al. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6739-53.