
Efectos de las hormonas tiroideas sobre la función ovárica

Effects of thyroid hormones on ovarian function

Dra. Graciela A. Jahn, Lic. Paola Navas y Dra. María Belén Hapon

Laboratorio de Reproducción y Lactancia, IMBECU-CONICET, CCT CONICET Mendoza,

Av. A. Ruiz Leal s/n, Mendoza, República Argentina. gjahn@mendoza-conicet.gov.ar

Dirigir la correspondencia a: Dra. Graciela A. Jahn, Laboratorio de Reproducción y Lactancia, IMBECU-CRICYT-CONICET, C.C. 855 (5500) Mendoza, República Argentina.

Resumen

Las disfunciones tiroideas son frecuentes en mujeres en edad reproductiva y son una causa común de infertilidad, fertilidad subnormal, abortos espontáneos, problemas en el embarazo y parto prematuro. Se asocian con anovulación y ciclos menstruales anormales. La presencia de anticuerpos antitiroideos aumenta el riesgo de aborto, infertilidad y síndrome de ovario poliquístico (SOP). Las hormonas tiroideas (HT) pueden afectar la fertilidad indirectamente, interfiriendo con el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, o a nivel ovárico, ya que sus receptores (TR) están presentes en la mayoría de los tipos celulares ováricos. Las HT afectan la esteroidogénesis e inhiben la aromatasa, pero estimulan el crecimiento folicular.

El hipotiroidismo produce hiperprolactinemia, que induce irregularidades en el ciclo, y en la rata, pseudopreñez, hipofunción del eje GH-IGF y aumento de la aromatasa y estradiol circulante. El hipertiroidismo produce un aumento temprano en la secreción preovulatoria de FSH, que induce superovulación, seguido de una inhibición del eje gonadotrófico que lleva a anovulación persistente.

Las HT afectan la función lútea modulando el balance de factores luteotróficos (PGE_2) y luteolíticos ($PGF_{2\alpha}$) en favor de estos últimos, que a su vez determinan el momento de la inducción de 20α -HSD, enzima clave de la luteólisis, haciendo que ésta se adelante en las ratas hipertiroideas y se atrase en las hipotiroideas.

Los resultados discutidos en esta recopilación indican que las hormonas tiroideas tienen efectos directos no despreciables sobre el ovario y la función lútea, y estas acciones directas pueden tener un papel en los desórdenes de la fertilidad y del embarazo asociados con el hipo y el hipertiroidismo.

Abstract

Thyroid pathologies are common among women of reproductive age and are a frequent cause of infertility, subnormal fertility, spontaneous abortion, pregnancy disorders and premature delivery. They are also associated with anovulation and irregular menstrual

cycles. The presence of antithyroid antibodies increases the risks of abortion, infertility and PCOS. Thyroid hormones (HTs) can disturb fertility indirectly, through interference with the hypothalamo-pituitary-gonadal axis, or at the ovarian level, since their receptors (TRs) are present in most of the ovarian cell types. HTs have actions on ovarian steroidogenesis, they inhibit aromatase but they also stimulate follicular growth.

Hypothyroidism produces hyperprolactinemia, that in turn, induces irregular cycles and, in the rat, pseudopregnancy, reduced function of the GH/IGF axis, increases in aromatase and circulating estradiol. Hyperthyroidism produces an early increase in preovulatory FSH that induces superovulation, followed by inhibition of the gonadotropic axis that results in a persistent anovulatory state.

HTs modify luteal function modulating the balance between luteotrophic (PGE_2) and luteolytic factors ($PGF_{2\alpha}$) in favor of the latter, which in turn determine the moment of induction of 20α -HSD, the key luteolytic enzyme, causing an advance of the luteolysis in hyperthyroid rats and a delay in hypothyroid ones.

The results discussed here indicate that thyroid hormones have non-negligible direct effects on the ovarian and luteal functions and that these actions may play a role in the disorders of fertility and pregnancy associated with hypo and hyperthyroidism.

Introducción

Las hormonas tiroideas (HT) son requeridas en el organismo para mantener la homeostasis y el funcionamiento normal de la mayor parte de los órganos y tejidos, entre ellos, el sistema reproductivo. Su acción se ejerce de forma directa sobre las gónadas y demás órganos reproductivos o indirectamente modulando la secreción y/o la acción de las hormonas gonadotróficas, factores de crecimiento u otras proteínas que participan en la regulación de la función gonadal.

Las disfunciones tiroideas, especialmente el hipotiroidismo, son más frecuentes en mujeres que en hombres y son una causa común de infertilidad, fertilidad subnormal y problemas en el embarazo y el parto.

En la mujer, se asocian con anovulación, ciclos menstruales anormales, abortos espontáneos y parto prematuro, problemas que también se observan en otras especies de mamíferos¹⁻⁷. Por otro lado, los niveles circulantes de TSH y los anticuerpos antitiroideos son más elevados en las mujeres infértiles que en aquellas de fertilidad normal⁸. Se ha encontrado que el 27% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) presenta anticuerpos antitiroideos positivos vs. el 8% en mujeres sin el síndrome⁹. La presencia de anticuerpos antitiroideos también está asociada con riesgo elevado de aborto, independientemente del estatus tiroideo de la paciente¹⁰.

Aunque existen muy pocos datos en la literatura que asocien una falla lútea en el ciclo o en la gestación con disfunciones tiroideas, se ha postulado que los anticuerpos antitiroideos, sobre todo aquellos dirigidos contra el receptor de TSH, podrían producir un bloqueo de los receptores de LH/hCG, lo que llevaría a una inhibición de la producción de progesterona que desencadena la luteólisis y, en consecuencia, el aborto en el primer trimestre¹¹.

El exceso o defecto de hormonas tiroideas también puede afectar la fertilidad en forma indirecta, interfiriendo con la secreción de las gonadotropinas y prolactina o con las acciones a nivel gonadal de estas hormonas, dado que se ha descrito la presencia de receptores de hormonas tiroideas en el ovario.

Receptores de hormonas tiroideas

A pesar de que las HT pueden actuar sobre numerosas vías de señalización intracelular, sus acciones principales se manifiestan en la regulación de la transcripción de genes actuando directamente a nivel del ADN. El efecto de las HT a nivel genómico está mediado por los receptores de hormonas tiroideas (TR), que se asocian íntimamente con el ADN y se unen a la hormona con gran especificidad y afinidad. En forma similar a las hormonas esteroideas que también se unen a receptores nucleares, las HT penetran en la célula, se dirigen al núcleo y se unen a los TR, los cuales pueden estar previamente unidos a elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE) localizados en regiones promotoras de genes blanco. La formación de complejos de TR unidos a ligando y a los TRE constituye el paso crítico en la regulación positiva o negativa de genes blanco y la subsiguiente regulación de la síntesis proteica. Dada la habilidad para unirse a secuencias específicas de ADN y de unirse al ligando, así como su habilidad para regular la transcripción, los TR son considerados factores de transcripción regulados por ligando.

Los TR pertenecen a la gran superfamilia de receptores de hormonas nucleares, que incluyen los esteroideos, la vitamina D, los receptores de ácido retinoico

y otros receptores huérfanos y tienen una secuencia de aminoácidos homóloga al producto del oncogén viral *v-erbA*. Existen dos isoformas principales de TR, codificadas por genes separados y designadas TR α y TR β , codificadas en el humano por los cromosomas 17 y 3, respectivamente. Estas isoformas también se han encontrado en numerosas especies de vertebrados, desde anfibios hasta aves y mamíferos. Ambas isoformas de TR tienen ubicación nuclear, unen T₃ (con una constante de disociación entre 10⁻⁹ y 10⁻¹⁰ M y median la expresión de genes regulados por HT). Las dos isoformas principales de TR presentan, a su vez, variantes debidas al *splicing* alternativo. Las transcripciones iniciales de ARN de TR α pueden dar lugar a dos ARNm maduros que codifican dos proteínas: TR α -1 y *c-erbA* α -2 (también denominado TR α -2), una proteína incapaz de unirse a T312. El TR α -1 es una proteína de 47 kDa que se une a elementos de respuesta a hormonas tiroideas en el ADN y se expresa en casi todos los tejidos. Su expresión es regulada negativamente por T3 y su función se relaciona con la estimulación del metabolismo y de la proliferación celular. Tiene acciones antiapoptóticas, ya que controla la reparación del ADN y estimula la proliferación celular¹³. El TR α -2 es una proteína de 55 kDa que se une a elementos de respuesta a hormonas tiroideas en el ADN con menor afinidad pero carece de 40 aminoácidos de la porción carboxilo-terminal que une hormonas tiroideas. Se expresa en casi todos los tejidos y su función sería inhibir la transactivación mediada por los otros receptores de hormonas tiroideas. Su expresión también es regulada negativamente por T3. Además, existen dos isoformas derivadas del gen TR β que se originan por activación de dos regiones promotoras, cada una de las cuales da lugar a proteínas distintas, los TR β -1 y TR β -2, que difieren únicamente en la región amino-terminal. Ambos se unen a los elementos de respuesta a las hormonas tiroideas (TRE) y a las HT con alta afinidad y especificidad mediando la transcripción dependiente de HT.

El TR β 1 es una proteína de aprox. 53 kDa que se expresa homogéneamente en casi todos los tejidos. Su expresión es regulada positivamente por T3 en hipófisis y al parecer no existiría regulación en otros tejidos. Su función ha sido relacionada con la inhibición del ciclo celular, permitiendo el desencadenamiento de la apoptosis a través de la inhibición de mdm2. Tendría una función antiproliferativa, inhibiendo la expresión de *c-myc* y ciclina D1 en células de neuroblastoma que lo sobreexpresan, tratadas con T3¹⁴.

Mientras que los TR α -1 y TR β -1 se expresan en casi todos los tejidos, en proporciones variables, regulando diferencialmente la expresión génica, el TR β -2 se expresa específicamente en la hipófisis anterior, áreas hipotalámicas, el cerebro en desarrollo y el oído interno,

y su función principal sería la regulación de la secreción de TSH y GH a nivel hipofisario¹².

Es interesante mencionar que los ratones KO para el TR α tienen un fenotipo hipotiroideo, mientras que los KO para los TR β tienen un fenotipo hipertiroideo¹⁵.

Efectos de las hormonas tiroideas en el ovario

Las isoformas del TR se expresan en diferentes tipos celulares del ovario humano, tales como las células epiteliales superficiales¹⁶, células de la granulosa, *cumulus*, estroma y ovocitos¹⁷⁻²⁰. Las células granulosas de folículos antrales preovulatorios y las células estromales ováricas presentan expresión del ARNm y de las proteínas de los TR α y β ¹⁷. Por lo tanto, es concebible que las hormonas tiroideas tengan una participación importante en la fisiología del ovario. La T₃ y T₄ están presentes en el líquido folicular²¹ y se ha demostrado que la administración de T₄ y gonadotropina coriónica a ratas hipotiroideas aumenta marcadamente la angiogénesis en los folículos antrales y maduros, proceso mediado por la inducción de la expresión de factores angiogénicos como el VEGF y TNF α ²². Aunque las hormonas tiroideas no parecen afectar la maduración de los ovocitos, la T₃ en concentraciones fisiológicas es un potente inhibidor de la inducción de aromatasa por FSH y, consecuentemente, de la síntesis de estradiol, en células de la granulosa de ratón, rata y porcinas²³⁻²⁵. Por otro lado, *in vitro*, la T₄ aumenta la secreción de estradiol y progesterona por parte de las células granulosas humanas cuando se incuban con LH y FSH²⁶. Además, muy recientemente se ha reportado que la T₃ potencia el efecto estimulador de la FSH sobre el crecimiento de los folículos preantrales, a través de una modulación positiva de la expresión de los receptores de FSH, mediada por el regulador de diferenciación y crecimiento intraovárico, GDF-9²⁷. Nosotros hemos encontrado que la expresión de aromatasa ovárica y los niveles séricos de estradiol están aumentados en el día del estro en ratas hipotiroideas vírgenes²⁸, lo que confirma el efecto inhibitorio de las HT sobre la síntesis de estrógenos *in vivo*. Este aumento de E₂ circulante, a su vez, favorece la inducción de la fase lútea y la secreción de PRL aumentada que se observa en las ratas hipotiroideas²⁹. Estos resultados sugieren que las HT tienen acciones opuestas sobre los folículos, favoreciendo su crecimiento pero inhibiendo simultáneamente la síntesis de estrógenos.

Las HT también tienen acciones en el cuerpo lúteo (CL). Se ha demostrado en cultivo de células luteales de diversos mamíferos que las HT regulan la síntesis de progesterona a este nivel^{30, 31}. Sin embargo, en la bibliografía existe solo un reporte que indicaría la presencia de TR en tejido luteal humano, determinado por ensayos de *binding*³². Tampoco hay información publicada sobre cuáles son las isoformas del TR que se expresan en el

CL, ni si existe una regulación diferencial de éstas durante la gestación y el posparto. Nosotros realizamos un estudio del patrón de expresión a nivel de ARNm, de las isoformas α -1, α -2/3 y β -1 a lo largo de la gestación y el posparto en CL de rata. Encontramos que las isoformas α -1 y α -2/3 están altas en la gestación y caen en el posparto, mientras que la isoforma TR β -1 tiene un patrón inverso, con niveles elevados en el último día de gestación, cuando se está produciendo la luteólisis, y en el posparto temprano³³. Estos resultados indicarían que las HT podrían actuar directamente sobre el CL de la gestación mediante la unión a su propio receptor. La regulación diferencial de las isoformas de TR sugiere una función fisiológica diferencial durante la gestación y el posparto, que posiblemente esté relacionada con la sobrevida o la muerte celular, ya que los TR α favorecen la sobrevida, mientras que los TR β favorecen la entrada en apoptosis.

Efectos del hipo y del hipertiroidismo sobre la fertilidad y la función ovárica

Hipotiroidismo

En mujeres, el hipotiroidismo está frecuentemente asociado con irregularidades menstruales. Se ha demostrado que la prevalencia de oligomenorrea es 3 veces mayor en mujeres hipotiroideas, comparadas con la población normal, y que la severidad de las anormalidades menstruales está asociada con el grado de elevación de los niveles de TSH³⁴. El hipotiroidismo severo también provoca una falla ovulatoria, causada por las interacciones entre las hormonas tiroideas y el sistema reproductor femenino. Los receptores de hormonas tiroideas están presentes en los folículos donde actúan en sinergismo con los receptores de gonadotropinas estimulando las células de la granulosa y la diferenciación del trofoblasto²¹.

El hipotiroidismo afecta la función ovárica disminuyendo los niveles circulantes de la proteína ligadora de hormonas sexuales y aumentando los niveles de PRL³⁵. También disminuye el peso de los ovarios y del útero^{36, 37} y, por otro lado, causa irregularidad del ciclo sexual marcada por períodos de diestro prolongados en ratas hembras. Posiblemente los diestros prolongados sean causados por el establecimiento de una fase lútea prolongada (pseudopreñez) con hipersecreción de progesterona por el ovario. Es probable que el aumento de progesterona se deba a una hiperprolactinemia durante el proestro y el estro, lo que induce pseudopreñez y supresión de la secreción de LH. El hipotiroidismo produce disfunción adrenal, evidenciada por niveles bajos de corticosteroides, que causa hipersecreción de CRH. Este aumento de CRH podría ser el responsable de la inhibición de la secreción de LH^{29, 38}.

En ratas con 4 a 5 semanas de hipotiroidismo, se observaron ciclos estrales prolongados, un aumento en el pico de LH y una disminución en la tasa de ovulación, que afectan el metabolismo esteroideo tanto en los cuerpos lúteos como en los folículos en crecimiento³⁹. El reemplazo con T₄ restablece parcialmente el ciclo y el crecimiento folicular, lo que demuestra que los defectos son causados por el hipotiroidismo y no por efectos tóxicos de drogas antitiroideas como PTU. Existirían mecanismos de compensación, ya que algunos autores demuestran que el número de receptores LH/hCG en ovario de ratas hipotiroideas es mayor que en controles⁴⁰.

En las ratas hipotiroideas, la falta de ciclo sexual se asocia con valores disminuidos de GH o IGF y E₂. Esto sugiere la participación del eje GH/IGF en este fenómeno y en el restablecimiento de la ovulación luego del tratamiento con T₄⁴¹. Sin embargo, en ratas tiroidectomizadas, el tratamiento con GH no normaliza el tiempo de gestación ni el número de fetos reabsorbidos, ni tampoco el número de crías por camada⁴², por lo que el efecto del hipotiroidismo no se ejercería solamente a través de la alteración del eje GH/IGF, sino que tendría otros componentes. Por otro lado, dado que el principal mecanismo que media los efectos de GH es el eje GH/IGF, la acción de las HT sobre el sistema IGF estaría mediada por su efecto directo sobre la secreción de GH⁴³.

En ratas, se encontró también que el hipotiroidismo produce un aumento de los niveles circulantes de PRL, sobre todo en el día del estro, que, a su vez, mantienen la función de los cuerpos lúteos y desencadenan una prolongación de la fase lútea, que normalmente es de dos días, a una pseudopreñez de 8-10 días de duración^{29, 38, 39, 44}. La hiperprolactinemia también puede afectar la secreción preovulatoria de gonadotropinas, en especial de LH, inhibiendo la ovulación. El déficit de HT, actuando a nivel hipotálamo-hipofisario, aumenta los niveles de TRH, que además de estimular la TSH, es un potente estimulador de la secreción de PRL, desencadenando así la hiperprolactinemia. Pero, además, el hipotiroidismo aumenta la expresión de la aromatasa a nivel ovárico y los niveles circulantes de estrógeno²⁸, que actuando a nivel hipotálamo-hipofisario también es un potente secretagogo de PRL⁴⁵ y potencia la acción de TRH sobre los lactotropos⁴⁶. A su vez, en un mecanismo descrito en el CL de rata⁴⁷, la PRL aumenta el número de receptores de LH luteales, favoreciendo la acción estimuladora de las gonadotropinas sobre la síntesis de estradiol (E₂). El E₂ estimula la expresión de la aromatasa a través de su unión al ERβ⁴⁸ y la PRL estimula la expresión de ERα y ERβ⁴⁹. Así, en las ratas hipotiroideas, se establecería un mecanismo de retrocontrol positivo que lleva a incrementos sostenidos en PRL y E₂ circulante, que a su vez promueven la supervivencia de los CL induciendo pseudopreñez. Por otro lado,

en ratas prepúberes, la tiroidectomía inhibe la ovulación por bloqueo de la secreción preovulatoria de LH⁵⁰.

Este mecanismo no parece ser operativo en el ser humano, ya que en las mujeres con hipotiroidismo clínico o subclínico la tasa de aborto es muy elevada. Como la gestación es un estado de hipotiroidismo funcional, hay un aumento del riesgo de desarrollar un hipotiroidismo clínico durante el embarazo y esto puede tener graves consecuencias sobre el curso de la gestación, el parto y la salud del neonato.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo produce frecuentemente oligo u amenorrea en mujeres⁵¹⁻⁵³. Ya en 1975 se reportaron niveles aumentados de estrógenos circulantes en mujeres con tirotoxicosis, asociados con una falla en la ovulación a nivel hipotalámico-hipofisario⁵⁴, ya que estos niveles de estrógenos no lograron inducir la secreción preovulatoria de LH⁵⁵. La elevación de E₂ circulante se asoció con altos niveles de globulina ligadora de esteroides sexuales (SHBG), que da como resultado una vida media más prolongada del estrógeno circulante⁵⁶, y con aumentos en los niveles plasmáticos de andrógenos y en su conversión a estrógenos⁵⁷. Sin embargo, la biodisponibilidad del estrógeno circulante estaría reducida por el exceso de SHBG, lo que podría ser la causa de la falla en la secreción preovulatoria de gonadotropinas.

Por otro lado, en las mujeres tirotóxicas, los niveles circulantes de LH y FSH aumentan durante diferentes fases del ciclo, posiblemente debido a un incremento en la sensibilidad a la GnRH^{52, 58}.

En ratas vírgenes con hipertiroidismo inducido, se observan alteraciones tempranas en la tasa de ovulación, seguidas por una disminución paulatina en el número de ratas con ciclos normales entre el 1º y 4º ciclo desde el comienzo del tratamiento. Posteriormente las ratas dejan de ciclar⁵⁹. El tratamiento con HT podría actuar en 2 niveles incrementando inicialmente la tasa de ovulación a través de una elevación en concentraciones circulantes de FSH para inducir un incremento en el número de folículos reclutados y a través de la potenciación del efecto de FSH sobre el crecimiento folicular descrito más arriba²⁷. Simultáneamente, el hipertiroidismo induce una falla progresiva en la secreción preovulatoria de LH, que termina generando un estado de anovulación y anestro permanente⁵⁹.

Efectos del hipo y del hipertiroidismo sobre la función lútea

En ratas vírgenes, el hipotiroidismo produce una prolongación de la fase lútea, por inducción de pseudopreñez asociada a un aumento en los niveles circulantes de PRL²⁹.

El hipotiroidismo experimental, inducido por administración de PTU a una concentración de 0,1 g/L en el agua de bebida, también prolonga la preñez^{29, 60}. Este efecto se encuentra asociado a un retraso en la caída de P_4 y en el desencadenamiento del parto como resultado de un retraso en la regresión lútea. Este atraso es causado por disminución de factores luteolíticos, principalmente prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) lútea, iNOS (óxido nítrico sintetasa inducible), LH circulante y aumento en la síntesis de factores luteotróficos, como PGE_2 lútea y circulante, y PRL, que demoran la inducción (a nivel de ARNm y proteína) de la enzima 20α -hidroxi-esteroide deshidrogenasa (20α -HSD), que convierte P_4 en un metabolito inactivo, desencadenando la luteólisis y el parto. Por otro lado, la expresión sin cambios de factores y enzimas que participan en la síntesis de P_4 , como StAR, P450scc y 3β -HSD sugieren que la síntesis de P_4 no es afectada por el hipotiroidismo⁶⁰.

El hipertiroidismo inducido por la administración crónica de tiroxina (1 o 0,25 mg/kg/día), al contrario, produce un avance de la luteólisis, concomitantemente con el parto, y lactogénesis prematura^{61, 62}. Esta luteólisis adelantada es consecuencia de un adelanto en la inducción de 20α -HSD, cuyo ARNm ya se observa aumentado en los días 19 y 20 de gestación, sin modificar la expresión de las enzimas involucradas en la síntesis de P_4 . De forma análoga a lo observado en las ratas hipotiroideas, el adelanto en la inducción de 20α -HSD está mediado por un aumento en la concentración sérica de $PGF_{2\alpha}$ y un descenso en la concentración intralútea de $PGE_{2\alpha}$ lo que favorece la luteólisis. En conclusión, nuestros resultados indican que las hormonas tiroideas afectan la función lútea en la rata a través de una modulación del balance entre factores luteotróficos y luteolíticos que, en el caso del hipertiroidismo, pueden llevar a una falla lútea prematura y en el hipotiroidismo, a una prolongación anormal de la función lútea.

La mayoría de los autores asocia la incidencia aumentada de abortos, irregularidades menstruales y fertilidad subnormal en pacientes con disfunciones tiroideas a la reactividad cruzada de los anticuerpos antitiroideos bloqueantes sobre los receptores de gonadotropinas, que provocaría un grado de bloqueo de las acciones de las gonadotropinas sobre el ovario y, por ende, una falla ovárica o lútea^{10, 11, 35}. Sin embargo, los resultados discutidos en esta recopilación indican que las hormonas tiroideas tienen efectos directos no despreciables sobre el ovario y la función lútea y estas acciones directas pueden tener un papel en los desórdenes de la fertilidad y del embarazo asociados con el hipo y el hipertiroidismo.

Referencias

1. Mochizuki M. The thyroid gland and menstrual disorders. *Obstet Gynecol Therapy* 1977; 35:641-645.
2. Louvet JP, Gouarre M, Salandini AM, Boulard CI. Hypothyroidism and anovulation. *Lancet* 1979; 313:1032.
3. Bohnet HG, Fiedler K, Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet* 1981; 318:1278.
4. Longscope C. The male and female reproductive systems in hypothyroidism. En: Eds LE, Utiger RD (eds.). *The Thyroid: A fundamental and clinical text* (6ª edición). Philadelphia: J. B. Lippincott. 1991:1052-1055.
5. Maruo T, Katayama K, Barnea ER and Mochizuki M. A role for thyroid hormone in the induction of ovulation and corpus luteum function. *Hormone Research* 1992; 37:12-18.
6. Stradtman EW. Thyroid dysfunction and ovulatory disorders. En: Carr BR, Blackwell RE (eds.) *Textbook of Reproductive Medicine*. Norwalk: Appleton. 1993:297-321.
7. Chan WY, Ng TB. Effect of hypothyroidism induced by propylthiouracil and thiourea on male and female reproductive systems of neonatal mice. *J Exp Zool* 1995; 273:160-169.
8. Poppe K, Velkeniers B. Thyroid disorders in infertile women. *Ann Endocrinol* 2003; 64:45-50.
9. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:363-369.
10. Poppe K, Velkeniers B, Glinioer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology* 2007; 66:309-321.
11. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Tarlatzis BC, Papadimas I. Thyroid autoimmunity and miscarriages: The corpus luteum hypothesis. *Med Hypotheses* 2009. (En prensa).
12. Yen PM. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *Physiol Rev* 2001; 81:1097-1142.
13. Kress E, Rezza A, Nadjar J, Samarut J, Plateroti M. The thyroid hormone receptor-alpha (TRalpha) gene encoding TRalpha1 controls deoxyribonucleic acid damage-induced tissue repair. *Mol Endocrinol* 2008; 22:47-55.
14. Lebel JM, Dussault JH, Puymirat J. Overexpression of the beta 1 thyroid receptor induces differentiation in neuro-2a cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:2644-8.
15. Gauthier K, Chassande O, Plateroti M, Roux JP, Legendre C, Pain B, Rousset B, Weiss R, Trouillas J, Samarut J. Different functions for the thyroid hormone receptors TRalpha and TRbeta in the control of thyroid hormone production and post-natal development. *EMBO J* 1999 Feb 1; 18:623-31.
16. Rae MT, Gubbay O, Kostogiannou A, Price D, Critchley HO, Hillier SG. Thyroid hormone signaling in

- human ovarian surface epithelial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:322-7.
17. Wakim AN, Polizotto SL, Burholt DR. Alpha-1 and beta-1 thyroid hormone receptors on human granulosa cells. *Recent Prog Horm Res* 1994b; 49:377-81.
18. Wakim AN, Paljug WR, Jasnosz KM, Alhakim N, Brown AB, Burholt DR. Thyroid hormone receptor messenger ribonucleic acid in human granulosa and ovarian stromal cells. *Fertil Steril* 1994; 62:531-4.
19. Zhang SS, Carrillo AJ, Darling D. Expression of multiple thyroid hormone receptor mRNAs in human oocytes, cumulus cells, and granulosa cells. *Mol Hum Reprod* 1997; 3:555-562.
20. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P, Scott JE, Hovatta O, Skjöldebrand-Sparre L. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 2009; 18:337-47.
21. Wakim AN, Polizotto SL, Buffo MJ, Marrero MA, Burholt DR. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril* 1993; 59:1187-90.
22. Jiang JY, Miyabayashi K, Nottola SA, Umezu M, Cecconi S, Sato E, Macchiarelli G. Thyroxine treatment stimulated ovarian follicular angiogenesis in immature hypothyroid rats. *Histol Histopathol* 2008; 23:1387-98.
23. Gregoraszczuk EL, Slomczynska M, Wilk R. Thyroid hormone inhibits aromatase activity in porcine thecal cells cultured alone and in coculture with granulosa cells. *Thyroid* 1998; 8:1157-1163.
24. Cecconi S, Rucci N, Scaldaferrri ML, Masciulli MP, Rossi G, Moretti C, D'Armiento M, Ulisse S. Thyroid hormone effects on mouse oocyte maturation and granulosa cell aromatase activity. *Endocrinology* 1999; 140(4):1783-8.
25. Hatsuta M, Tamura K, Shimizu Y, Toda K, Kogo H. Effect of thyroid hormone on CYP19 expression in ovarian granulosa cells from gonadotropin-treated immature rats. *J Pharmacol Sci* 2004; 94:420-425.
26. Wakim AN, Polizotto SL, Burholt DR. Augmentation by thyroxine of human granulosa cell gonadotrophin-induced steroidogenesis. *Hum Reprod* 1995; 10:2845-8.
27. Kobayashi N, Orisaka M, Cao M, Kotsuji F, Leader A, Sakuragi N, Tsang BK. Growth Differentiation Factor-9 Mediates Follicle-Stimulating Hormone-Thyroid Hormone Interaction in the Regulation of Rat Preantral Follicular Development. *Endocrinology* 2009. (En prensa).
28. Hapon MB, Gamarra Luques C, Jahn GA. Short term Hypothyroidism affects ovarian function in the cycling rat. *Reproductive Biology and Endocrinology*. (En prensa).
29. Hapon MB, Simoncini M, Via G, Jahn GA Hypothyroidism alters hormonal profiles in virgin, pregnant and lactating rats and impairs lactation. *Reproduction* 2003; 126:371-382.
30. Gregoraszczuk EL, Kolodziejczyk J, Rzyasa J. Triiodothyronine stimulates 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in the porcine corpus luteum. *Endocr Regul* 1999; 33:155-60.
31. Datta M, Roy P, Banerjee J, Bhattacharya S. Thyroid hormone stimulates progesterone release from human luteal cells by generating a proteinaceous factor. *J Endocrinol* 1998; 158:319-25.
32. Bhattacharya S, Banerjee J, Jamaluddin M, Banerjee PP, Maitra G. Thyroid hormone binds to human corpus luteum. *Experientia* 1988; 44:1005-7.
33. Hapon MB, Redondo A, Valdez SR, Navas P, Carón R, Jahn GA. Expresión de las isoformas del receptor de hormonas tiroideas en los cuerpos lúteos de la rata y su regulación durante la gestación y el posparto [abstract no. 498]. *Medicina* 2008; 68 (Supl. II):200.
34. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, Duntas LH. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1999; 50:655-659.
35. Poppe K, Velkeniers B, Glinoeer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:394-405.
36. Rao PM, Panda JN. Effects of hypothyroidism on pregnancy of rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1980; 24:126-30.
37. Armada-Dias L, Carvalho JJ, Breitenbach MM, Franci CR, Moura EG. Is the infertility in hypothyroidism mainly due to ovarian or pituitary functional changes? *Braz J Med Biol Res* 2001; 34:1209-15.
38. Tohei A, Imai A, Watanabe G, Taya K. Influence of thiouracil-induced hypothyroidism on adrenal and gonadal functions in adult female rats. *The Journal of Veterinary Medical Science* 1998; 60:439-46.
39. Mattheij JA, Swarts JJ, Lokerse P, van Kampen JT, Van der Heide D. Effect of hypothyroidism on the pituitary-gonadal axis in the adult female rat. *J Endocrinol* 1995; 146:87-94.
40. Fitko R, Szelezyngier B. Role of thyroid hormone in controlling the concentration of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors in rat ovaries. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:378-80.
41. Osorio A, Ruiz E, Ortega E. Possible role of GH/IGF-1 in the ovarian function of adult hypothyroid rats. *Mol Cell Biochem* 1998; 179:7-11.
42. Hendrich CE, Porterfield SP. Serum growth hormone levels in hypothyroid and GH-treated thyroidectomized rats and their progenies. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 201:296-302.
43. Ramos S, Goya L, Alvarez C, Pascual-Leone AM. Mechanism of hypothyroidism action on insulin-like

- growth factor-I and -II from neonatal to adult rats: insulin mediates thyroid hormone effects in the neonatal period. *Endocrinology* 1998; 139:4782-92.
44. Tohei A. Studies on the functional relationship between thyroid, adrenal and gonadal hormones. *The Journal of Reproduction and Development* 2004; 50:9-20.
45. Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol* 2007; 68(2-3):106-12.
46. Wang PS, Huang SW, Tung YF, Pu HF, Tsai SC, Lau CP, Chien EJ, Chien CH. Interrelationship between thyroxine and estradiol on the secretion of thyrotropin-releasing hormone and dopamine into hypophysial portal blood in ovariectomized-thyroidectomized rats. *Neuroendocrinology* 1994; 59:202-7.
47. Frasor J, Gibori G. Prolactin regulation of estrogen receptor expression. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003; 14:118-23.
48. Bao B, Kumar N, Karp RM, Garverick HA, Sundaram K. Estrogen receptor-beta expression in relation to the expression of luteinizing hormone receptor and cytochrome P450 enzymes in rat ovarian follicles. *Biology of Reproduction* 2000; 63:1747-55.
49. Telleria CM, Zhong L, Deb S, Srivastava RK, Park KS, Sugino N, Park-Sarge OK, Gibori G. Differential expression of the estrogen receptors alpha and beta in the rat corpus luteum of pregnancy: regulation by prolactin and placental lactogens. *Endocrinology* 1998; 139:2432-42.
50. Tamura K, Hastuta M, Watanabe G, Taya K, Kogo H. Blockage of gonadotropin induced first ovulation caused by thyroidectomy and its possible mechanisms in rats. *Am J Physiol* 1998; 275:380-385.
51. Doufas AG, Mastorakos G. The hypothalamic pituitary-thyroid axis and the female reproductive system. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900:65-76.
52. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000; 74:1063-70.
53. Thomas R, Reid RL. Thyroid disease and reproductive dysfunction: a review. *Obstet Gynecol* 1987; 70:789-798.
54. Akande EO. Plasma estrogens in euthyroid and thyrotoxic women. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122:880-6.
55. Akande EO, Hockaday TD. Plasma concentration of gonadotrophins, oestrogens and progesterone in thyrotoxic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82:541-51.
56. Ridgway EC, Longscope C, Maloof F. Metabolic clearance and blood production rates of estradiol in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 4:491-7.
57. Southren AL, Olivo J, Gordon GG, Vittek J, Brenner J, Rafii F. The conversion of androgens to estrogens in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:207-14.
58. Tanaka T, Tamai H, Kuma K, Matsuzuko F, Hidake H. Gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone in hyperthyroid patients with menstrual disturbances. *Metabolism* 1981; 30:323-6.
59. Jahn GA, Moya G, Jammes H, Rosato RR. Effect of chronic thyroid hormone treatment on cycling, ovulation, serum reproductive hormones and ovarian LH and prolactin receptors in rats. *Endocrine* 1995; 3:121-127.
60. Hapon MB, Bonafede M, Ezquer M, Motta AB, Jahn GA. Hypothyroidism prolongs corpus luteum function in the pregnant rat through modulation of luteotrophic and luteolytic signals. *Reproduction* 2007; 133:197-205.
61. Rosato RR, Gimenez MS, Jahn GA. Effects of chronic thyroid hormone administration on pregnancy, lactogenesis and lactation in the rat. *Acta Endocrinologica* 1992; 127:547-554.
62. Rosato RR, Jammes H, Jahn GA. Effect of chronic thyroid hormone treatment on pregnancy in rats: effects on oestrogen, progesterone and prolactin receptors in uterus, liver and mammary gland. *Endocrine Research* 1998; 24:269-84.
63. Navas P, Motta AB, Jahn GA, Hapon MB. El hipertiroidismo experimental produce adelanto de la luteólisis en la rata [abstract no. 289]. *Medicina* 2007; 67 (Supl. III):146.