

ACTUALIZACIÓN EN EL METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS Y SU RELACIÓN CON LA REPRODUCCIÓN EN EL CERDO

José Henry Osorio¹
Jazmín Vinasco Rodríguez²
Paola Andrea Bedoya³

RESUMEN

El presente artículo de revisión tuvo como objetivo actualizar conceptos sobre el metabolismo de las hormonas tiroideas y su relación con la reproducción en el cerdo. Fue analizada la literatura disponible de los últimos 25 años en las bases de datos BBCS-LILACS, Fuente Académica, IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-Scielo, Scopus y Scirus, al igual que artículos históricos, textos y referencias citadas en trabajos públicos. Se adquirió información pertinente relacionada con los objetivos propuestos, destacando las múltiples funcionalidades y la relación que tienen las hormonas tiroideas con los diferentes tejidos del organismo, clasificándose en cuatro secciones a saber: síntesis, transporte y metabolismo; receptores y mecanismos de acción; efectos de las hormonas tiroideas; hormonas tiroideas y reproducción. Puede concluirse que las hormonas tiroideas tienen acciones importantes en el ovario y el testículo, y juegan un papel crucial en el desarrollo de las células responsables de la reproducción. Alteraciones en estas hormonas pueden desencadenar infertilidad, pues un nivel adecuado de las mismas es necesario para la ovulación y la espermatogénesis. **Palabras clave:** glándula tiroides, pequeños rumiantes, salud animal, producción animal.

Palabras clave: fertilidad, porcinos, tiroides.

UPDATE ON THE THYROID HORMONES METABOLISM AND ITS RELATIONSHIP WITH BOAR REPRODUCTION

ABSTRACT

This review article aimed to update concepts on the metabolism of thyroid hormones and their relationship with boar reproduction. The available literature of the past 25 years in the BBCS-LILACS, Academic source, IB-PsycINFO, SSCI IB-, IB-SciELO, Scopus and Scirus databases as well as historical articles, texts and references cited work public, were analyzed. Relevant information to the objectives was gotten, highlighting the multiple functionality and the relationship thyroid hormones have with the different tissues in the organism, thus being classified in four sections as follows: synthesis, transport and metabolism; receptors and mechanisms of action; effects of thyroid hormones; thyroid hormones and reproduction. It can be concluded that thyroid hormones have important roles in ovaries and testicles, and play a crucial role in the development of reproduction cells. Changes in these hormones can produce infertility, as an adequate level of these hormones is necessary for ovulation and spermatogenesis.

Key words: fertility, swine, thyroid.

¹ Laboratorio de Investigación en Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad de Caldas.

² Programa de Jóvenes Investigadores de Colciencias.

³ Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Caldas.

INTRODUCCIÓN

Una de las glándulas endocrinas más importantes del organismo es la tiroides, ya que tiene múltiples efectos tanto en el desarrollo como en el metabolismo, regulando la tasa metabólica basal y siendo esencial para mantener constante la temperatura corporal (1). Igualmente, las secreciones de dicha glándula estimulan el consumo de oxígeno y la síntesis de proteínas por la glándula mamaria, conllevando a un aumento de la producción láctea (2).

Anatómicamente, esta glándula es un crecimiento externo del piso de la cavidad bucal que pierde de manera subsecuente su conexión celular (conducto tirogloso) con el endodermo faríngeo, se funde con las masas celulares de cada quinta bolsa faríngea o cuerpo último branquial y finalmente asume una relación dorso lateral con la tráquea en la región de la laringe (3). En el cerdo, la tiroides es unitaria y se halla situada en posición ventral en relación con la tráquea, su borde anterior a menudo está en contacto con el cartílago tiroides, mientras que su punta o extremo caudal en general alcanza la entrada del tórax (4). El tejido glandular posee células distribuidas en unas estructuras circulares llamadas folículos (5), los cuales varían en tamaño según la especie (50 a 150 μm en rata y ratón; 150 a 500 μm en cerdo y humanos) (1) constituyendo así las unidades estructurales y funcionales de la glándula. El folículo tiroideo está constituido por un epitelio cuboidal que se forma de células de revestimiento foliculares y está rodeado por una membrana basal y por células C o parafoliculares que constituyen el 90% de la población celular, posee igualmente un lumen que contiene el coloide y está compuesto por una glicoproteína yodada llamada tiroglobulina (Tg) (6).

Las hormonas tiroideas incluyen en su estructura el yodo, por lo tanto, la función de la tiroides incluye no solo la síntesis, almacenamiento y secreción de la hormona tiroidea sino también la concentración de yoduro (7); no

obstante, la importancia en la regulación del metabolismo general, el desarrollo, crecimiento y la diferenciación tisular se ha reconocido desde hace tiempo (8), teniendo gran impacto las contribuciones de la medicina clínica, fisiología, bioquímica y genética molecular en la comprensión de la acción de las hormonas tiroideas (9). Por todo lo anterior, la presente revisión tiene como objeto conferir información actualizada sobre la importancia que tienen las hormonas tiroideas en el funcionamiento fisiológico del cerdo, además de destacar la influencia que tienen las mismas en el estado reproductivo, ya que tienen un efecto directo sobre la función gonadal y pueden afectar la fertilidad, la gestación y hasta el tamaño de la camada, pretendiendo ser de utilidad en los avances de la ciencia biomédica.

SÍNTESIS, TRANSPORTE Y METABOLISMO

Las hormonas tiroideas (HT) son sintetizadas en los folículos tiroideos, siendo una glicoproteína larga llamada tiroglobulina (Tg) (10), en dicho proceso tienen importancia dos moléculas: tirosina y yodo. La primera forma parte de la Tg, la cual es formada dentro de la célula folicular y se secreta hacia la luz del folículo; la segunda es convertida en yoduro en el tracto intestinal y luego es transportado hacia la tiroides, en donde las células foliculares lo atrapan por medio de transporte activo (5, 11, 12). La captación de yoduro se efectúa en la membrana basal y pasa al coloide folicular a través de la membrana apical de las células foliculares, mientras que las células parafoliculares liberan calcitonina. El yodo es oxidado por una enzima llamada tiroperoxidasa (TPO) en presencia de peróxido de hidrógeno e incorporado a los residuos de tirosina de la glicoproteína (9, 13) en un proceso conocido como organificación o PBI (*protein binding iodide*), dando como resultado la formación de monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT) (1). El acoplamiento de las yodotirosinas para formar yodotironinas tiene dos posibles

vías: la combinación de dos moléculas de DIT para formar 3,4,3',5'-tetrayodotironina (T_4 o tiroxina) o la combinación de una DIT con una MIT para formar 3,5,3'-triyodotironina (T_3) o 3,3,5'-triyodotironina (rT_3) (7), este proceso está regulado por un sistema de retroalimentación negativa que involucra el hipotálamo, la hipófisis y la glándula tiroidea (9), y depende de la hormona estimulante de tiroides (TSH) (3) bajo el control del eje hipotalámico-hipofisario (14); igualmente, en el hipotálamo se sintetiza un tripéptido llamado TRH (hormona liberadora de tirotrópina) el cual controla la síntesis y liberación de la TSH (9), además de participar en la liberación de la hormona del crecimiento (GH) y la prolactina (PRL) provenientes de la adenohipófisis del cerdo (2).

Por otro lado, la somatostatina y dopamina en el hipotálamo pueden regular negativamente la secreción de TSH (9). La síntesis de las HT se inicia por endocitosis del coloide cerca de la superficie interna de la célula tiroidea (7), por lo tanto, la Tg interiorizada se incorpora en fagolisosomas y se somete a digestión proteolítica siendo endocitada y degradada en prelisosomas y lisosomas liberando dos aminoácidos yodados (T_3 y T_4) a la circulación (1); entre tanto, las dos yodotirosinas se desyodan dentro de la glándula por una enzima denominada desyodasa, realizando un ciclo intratiroideo que hace aprovechable el yodo de la tirosina (7); de las dos tironinas yodadas, la tiroxina predomina en todos los animales: aproximadamente el 33% del total del yodo en la glándula está en forma de T_4 y por lo general menos del 10% está en forma de T_3 a pesar de ser esta última biológicamente más activa (7).

Aunque la T_4 es la molécula producida en mayor cantidad por la glándula tiroidea, su actividad biológica es pequeña e inclusive se le menciona como una prohormona (15), la desyodación extratiroidea o periférica convierte T_4 a T_3 , la cual se une al receptor tiroideo en las células diana con mayor afinidad comparada con la T_4 y es la forma preponderante de la molécula

metabólicamente activa; la mayoría de la T_3 circulante se genera por el metabolismo de un pre-receptor resultante de la actividad de las enzimas desyodasa yodotironina tipo 1 (D1) y tipo 2 (D2) que convierten T_4 a T_3 por 5'-monodesyodación (15). La D1 se encuentra en tejidos periféricos como hígado y riñones y es responsable de la conversión de la mayoría de T_4 a T_3 en la circulación. La D2 está presente en cerebro, pituitaria y tejido adiposo marrón o grasa parda y este, a diferencia de D1, convierte T_4 a T_3 para uso intracelular (9).

En enfermedades crónicas, ayuno, administración de glucocorticoides o propiltiouracilo, inanición de carbohidratos y en el plasma fetal aumenta la proporción T_4/T_3 , debido a la inhibición de la enzima 5'-desyodasa, lo que genera poca concentración de T_3 circulante, y por lo tanto, un aumento en la desyodación de la T_4 pero el producto final es la rT_3 que es una yodotironina biológicamente inactiva (7, 8). Posteriormente, luego de ser liberadas a la sangre, las HT circulan en forma fija, es decir, unidas a proteínas transportadoras o fijadoras específicas, principalmente a la globulina fijadora de hormona tiroidea (TBG) que tiene una alta afinidad por la T_4 , además, se ligan en forma secundaria a la albúmina, que presenta poca afinidad para T_4 y T_3 pero se encuentra en mayor concentración, y a la prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA), la cual muestra una especificidad y una capacidad intermedia entre la TBG y la albúmina (8, 16).

Desde la captación de T_3 , de forma indirecta se logra calcular la cantidad de TBG en una muestra, la cual está ligada a la mayoría de T_4 circulante; por lo tanto, cambios en la afinidad podrían tener un largo efecto en las concentraciones hormonales de T_4 libre, pero no se refleja en las mediciones totales de las HT circulantes o T_3 libre (17). Las conversiones metabólicas intracelulares de T_4 y T_3 incluyen: 1) Desyodación por 5'-desyodasa y 5 desyodasa, 2) Desaminación, independiente o junto con oxidación o descarboxilación y 3) Conjugación

con glucorónico o sulfato, este último se considera un mecanismo de destoxicación. Todos estos procesos se realizan en el hígado y los ésteres finales se excretan en la bilis; a continuación, la degradación intestinal de dichos ésteres y la reabsorción de moléculas de yoduro hacia la circulación sanguínea se denomina ciclo enterohepático (7), finalmente la forma principal del metabolismo de las HT incluye el retiro de las moléculas de yodo (5), puesto que las formas descodadas y conjugadas de las tironinas se eliminan inicialmente en la orina y las tironinas no metabolizables son eliminadas en las heces mediante la secreción biliar (8).

RECEPTORES Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Las funciones más importantes de los receptores de la HT (TRs) incluyen la regulación del metabolismo y la frecuencia cardíaca, además juegan un papel importante en el desarrollo de los organismos. Dichas hormonas pueden atravesar la membrana plasmática a pesar de ser aminoácidos, ya que son lipofílicas, e interactúan de forma directa con el núcleo uniéndose a receptores específicos de elevada afinidad en el núcleo de las células diana (18), encontrando que T_3 se une con mayor afinidad, aproximadamente 10 veces más que T_4 y tiene actividad biológica proporcionalmente mayor, igualmente, las HT se fijan a sitios de afinidad baja en el citoplasma, pero esta no es la misma proteína que el receptor nuclear (8). Se han descrito dos isoformas del receptor de HT (TR) codificados por genes distintos que son capaces de unir dicha hormona, estos se denominan $TR\alpha$ (*thyroid hormone receptor α*) y $TR\beta$ (*thyroid hormone receptor β*), los cuales reconocen elementos específicos de respuesta en los promotores de los genes diana y de esta manera activan o reprimen la transcripción (18). Varios estudios han demostrado que la membrana plasmática, sinapsis, el retículo endoplásmico y las mitocondrias pueden ser considerados como potenciales sitios celulares de acción de las HT (acciones no genómicas) (15, 16).

Los efectos de la TSH sobre la glándula tiroides están mediados por la interacción específica con el receptor de la tirotropina (rTSH), el cual se encuentra en la membrana basal y es un receptor acoplado a proteína G con 7 dominios transmembranales que en los tirocitos modula la proliferación, síntesis y liberación de las HT (19). De la misma forma, se han identificado receptores de T_3 en la mitocondria donde estimulan la síntesis proteica, aumentan el tamaño mitocondrial y el número de crestas (18). La activación del rTSH induce el acoplamiento de diferentes proteínas G, sin embargo, muchas de las funciones del rTSH son mediadas por la proteína G estimuladora (Gs), la cual activa la cascada de la adenilato ciclasa (AC)/AMPc. Igualmente, el rTSH induce la disociación de Gs en sus subunidades α y $\beta\gamma$, donde Gs- α estimula la AC incrementando los niveles de AMPc, mientras que las subunidades $\beta\gamma$ de la Gs modulan señales intracelulares involucradas en el crecimiento y diferenciación celular (19). Los TR se expresan en casi todos los tejidos, aunque la expresión relativa de las isoformas de TR puede variar entre los tejidos como $TR\alpha-1$ ARN_m que tiene la más alta expresión en el músculo esquelético y la grasa parda, mientras que la $TR\beta-1$ ARN_m se expresa en forma predominante en el cerebro, el hígado y los riñones (20). En contraste con las otras isoformas, $TR\beta-2$ ARN_m tienen expresión específica de tejido en la glándula pituitaria anterior y áreas específicas del hipotálamo, así como el desarrollo del cerebro y el oído interno, cabe destacar que la $TR\alpha-2$ también se expresa en diversos tejidos pero es incapaz de unir la hormona (2, 21).

EFFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las HT influyen virtualmente en todos los órganos del organismo, sin embargo, los efectos de estas hormonas se dividen en las siguientes dos secciones (7):

1) Efectos en el crecimiento y desarrollo

Los efectos sobre el crecimiento se manifiestan sobre todo durante la vida fetal y en los primeros años de vida posnatal, ya que en los humanos, cerdos y conejos, la tiroides embrionaria es funcional aproximadamente a la mitad de la gestación (7) encontrando que en el comienzo de dicha etapa se encuentran altas concentraciones de T_4 en los diferentes tejidos, y coincide con el inicio de la actividad tiroidea fetal porcina para apoyar el desarrollo temprano del cerebro (22), ya que las HT también influyen en la producción del factor de crecimiento nervioso, lo que explica algunos de los cambios neurales que se dan por hipotiroidismo prenatal (7), aunque ahora se acepta que no hay un período único y fundamental de la acción de estas hormonas en el desarrollo cerebral (23). Sin embargo, durante el desarrollo, parecen controlar el destino y la migración de los primeros neuroblastos en la corteza cerebral, pero no parece influir en su proliferación, y contrario a ello, controlan claramente la proliferación, migración y apoptosis de las células granulares del cerebelo (24). De igual forma, el crecimiento y la erupción de los dientes también están bajo el control de la tiroides.

En porcinos los cambios tiroideos causan cambios en la maduración, además afectan la piel y el pelo formando edemas subcutáneos de material con abundantes mucopolisacáridos (mixidema) observándose esta patología principalmente en cerdos nacidos de madres con deficiencia de yodo (7). Así mismo, cuando hay deficiencia de yodo materno o hipotiroidismo congénito se manifiestan déficits neurológicos y retraso del crecimiento (25).

Es importante recordar que la enzima peroxidasa tiroidea (TPO) es clave en la síntesis de las HT y se cree que esta enzima podría desempeñar un papel importante en el crecimiento y desarrollo del porcino, por lo tanto, la existencia de mutaciones en el gen TPO pueden afectar dichos procesos (13). Igualmente, la desyodación enzimática de

las HT toma importancia ya que forma una barrera que reduce el paso transplacentario de las hormonas y la parte de la placenta fetal es el principal factor en el mecanismo de regulación hormonal (26). Por lo anterior, el abastecimiento de hormonas maternas y yodo por la vía de ingesta de calostro puede estar involucrado en el aumento postnatal, teniendo en cuenta que el requisito de yodo para cerdos en crecimiento es de 100-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (como un suplemento en la alimentación) (11), aunque la provisión de HT en el calostro sugiere una importancia marginal en el cerdo recién nacido (27). La caída de la temperatura ambiental en el nacimiento puede también jugar un papel fundamental, al inducir un aumento de HT en el plasma, ya sea por la estimulación directa de la glándula tiroidea o indirectamente estimulando eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo (28). Por otra parte, en humanos, ratones, ratas, perros y cerdos la administración oral de hormonas liberadoras de tiroides (TRH) incrementa los niveles TSH, T_3 y T_4 en la circulación, además, libera la hormona del crecimiento (GH) y la prolactina (PRL) desde la adenohipófisis del cerdo (29). Por lo tanto, la producción de leche podría aumentar por elevación T_4 , GH y PRL en cerdas tratadas con TRH y de esta forma se obtendrán cerdos más pesados al destete (30). Igualmente, la administración de productos que contienen tiroxina, en cerdas lactantes, demuestra que el ritmo cardiaco, respiratorio y temperatura corporal aumentan, y la pérdida de peso corporal y grasa dorsal durante la lactancia se acelera (31). Así mismo, los glucosinatos se utilizan en dietas de cerdos y aves por su bajo contenido en grasa, pero pueden afectar el consumo de alimento y el crecimiento, así como la función de la tiroides y el hígado (32).

2) Efectos metabólicos

En los mamíferos la función más sobresaliente de las HT es su capacidad para aumentar el consumo de oxígeno, este junto con el aumento de la actividad tiroidea que se da después de que disminuye la temperatura

ambiental, apoyan la hipótesis de que las HT participan en la termorregulación al aumentar la producción interna de calor (7). La exposición a bajas temperaturas, eleva las concentraciones plasmáticas de T_3 , T_4 y cortisol, por medio de la secreción de TSH (33), y es por ello que los cerdos han aprendido a realizar una simple respuesta con el fin de obtener un refuerzo térmico cuando se coloca en un ambiente frío (34); responden con mayor frecuencia cuando se suministra un nivel inferior de la ingesta de alimentos y cuando la ingesta de alimentos es constante, la tasa de utilización de las hormonas no aumenta, por lo tanto los niveles plasmáticos de T_4 aumentan, lo que retroalimenta el eje tiroideo-hipofisiario y restaura la tasa de secreción de tiroxina a su valor anterior (35). En cuanto a la T_3 , Berthon et al. (36) contemplan que desempeña un papel activo en la estabilidad térmica de lechones durante 30 horas posparto y en el músculo esquelético la producción de T_3 aumenta por desyodación de la T_4 , lo que puede aumentar la producción de calor en el músculo (33). Por el contrario, un clima marcadamente tropical afecta la fisiología del cerdo, resultando en un estrés calórico, ya que se produce un aumento tanto de la temperatura corporal como del ritmo respiratorio y una disminución en la concentración de HT (37).

Algunos de los efectos calorigénicos de las HT son debido al metabolismo de los ácidos grasos, además estas hormonas aumentan la actividad de las enzimas ATPasa de $Na^+ - K^+$ en muchos tejidos (38, 39). El aumento del consumo de oxígeno se correlaciona íntimamente con el aumento del transporte de sodio y la inhibición de ATPasa de $Na^+ - K^+$, finalmente, como resultado del aumento de la hidrólisis de ATP se observa un aumento del metabolismo oxidativo mitocondrial (7), siendo responsables del efecto calorigénico (38, 39). Las HT también estimulan muchos aspectos del metabolismo de los hidratos de carbono, entre ellos la absorción y movilización de glucosa por las células hacia el tejido adiposo y el músculo, el aumento de la glucólisis, aumento de la gluconeogénesis e incremento de la secreción de insulina, además de ello favorecen la lipólisis (38, 5).

HORMONAS TIROIDEAS Y REPRODUCCIÓN

La alta tasa de productividad en el cerdo depende de la madurez sexual temprana, una tasa de ovulación relativamente alta, de períodos relativamente cortos de gestación y de lactancia, así como la capacidad de repetir el ciclo de preñez poco después del destete de una camada (40). En muchas ocasiones se da TRH en la alimentación a cerdas en gestación y en lactancia para aumentar la producción de leche, pero en estudios realizados se evidencia que esto afecta negativamente su desempeño reproductivo al retrasar el estro después del destete, esto puede deberse al retiro brusco, creando un estado de hipotiroidismo (2). Igualmente, en ocasiones también se les suministra en la dieta altos contenidos de glucosinolatos de canola pero se sabe que estos son tóxicos y que los lechones pueden presentar bajos niveles de hormonas tiroideas en circulación y por lo tanto bajo peso al final de la gestación (41, 42); es por ello que la disponibilidad de nutrientes presentes en la alimentación y la exigencias de los animales en la etapa de crecimiento y lactancia puede comprometer la fertilidad y por lo tanto la gametogénesis (43). A pesar de que las HT son un regulador crítico del crecimiento somático, el metabolismo, el desarrollo del cerebro y otros procesos vitales en el desarrollo de los animales adultos, no fueron vistas históricamente como un importante regulador de las gónadas. Esto ha sido evaluado en los últimos años, y ahora es claro que tienen acciones importantes en el ovario y el testículo (31, 44). Una posible relación entre estas hormonas y la función ovárica ha sido bien documentada en la literatura basada en estudios *in vivo* e *in vitro*. En la evaluación de algunos datos experimentales, solo se puede suponer o teorizar que el mecanismo de regulación es probablemente basado en la interacción entre receptores de HT y gonadotropinas en el ovario, además se conoce las interacciones antagonistas entre HT y estrógenos (45, 46). En un estudio realizado en cerdas se evaluó el efecto de la HT en la actividad proliferativa y

la apoptosis de las células de la granulosa en las diferentes etapas de crecimiento folicular, encontrándose sinergismo positivo con la hormona folículo estimulante (FSH) para ejercer efectos estimulantes directos sobre la función de las células de la granulosa, así como la formación y la inducción de enzimas androgénica, entre las cuales se encuentra la hormona luteinizante (LH) y la gonadotropina coriónica (CG) (46, 47). Estudios han documentado efectos benéficos de T_3 y T_4 sobre la reproducción general, el crecimiento folicular, la ruptura folicular y la formación del cuerpo lúteo, así mismo se ha demostrado que la combinación de la tiroides, la insulina y el cortisol mejora la luteinización en los porcinos inducida por la LH y la FSH, así como la producción de progesterona (48, 49). Otro estudio realizado por Maruo et al. (50) evidenció que las HT junto con la FSH ejercen efectos estimulantes sobre la diferenciación de células de la granulosa porcinas afectando directamente la esteroidogénesis, igualmente hallaron que T_4 estimula la producción de estradiol en estas células. Por otra parte, alteraciones en las HT pueden contribuir al desarrollo de la infertilidad pues un nivel adecuado de dichas hormonas es necesario para la ovulación; en mujeres con hipotiroidismo grave se ha presentado atrofia ovárica y amenorrea y cuando el hipotiroidismo es resultado de alteraciones autoinmunes también es asociado al aumento de la incidencia de abortos y alteraciones en el desarrollo fetal (44); en machos estas alteraciones pueden producir anomalías en el volumen de eyaculación, la motilidad, la morfología y la densidad espermática (51). El hipotiroidismo disminuye la LH, FSH, GnRH y la testosterona alterando la esteroidogénesis y la maduración folicular, también puede disminuir el tamaño testicular y la producción de esperma (44, 45). Análisis hechos en cerdas jóvenes hipertiroideas mostraron una disminución de la reactividad ovárica a estas hormonas. En cerdas jóvenes con hipotiroidismo, tal como ha sido demostrado en ratas y ovejas; la susceptibilidad aumenta con la formación de quistes ováricos después de la administración de gonadotropina (45, 52). Por

lo tanto, un estado funcional tiroideo diferente, ejerce influencia antagonista en reactivar al ovario en respuesta a gonadotropinas (53). La producción de espermatozoides por el testículo es positivamente relacionada con el tamaño testicular; algunos estudios destacan como los testículos son sensibles a las HT solamente durante un periodo límite de tiempo que puede coincidir con la edad prenatal y prepuberal (54), y confirman que el papel esencial de estas en la regulación de la diferenciación terminal en las células de Sertoli coincide con el cese de las células de multiplicación (55). En cerdos adultos, este periodo sensitivo para la proliferación de las células de Sertoli parece ocurrir antes del nacimiento debido a la incapacidad de la castración unilateral en el primer día de vida para producir un aumento significativo del número de células de Sertoli en la madurez (17). Las HT juegan, entonces, un papel crucial en el desarrollo tanto de las células de Sertoli como en las células de Leydig en el testículo (56), y la manipulación de dichas hormonas en el medio puede ser utilizada para producir aumentos sin precedentes en el tamaño de los testículos, el número de células de Sertoli y la producción de esperma (53). El efecto estimulante de la T_3 en la diferenciación de las células de Sertoli es consistente con estudios que muestran que T_3 en la exposición *in vitro*, estimula muchas facetas de la maduración de las células de Sertoli, como las proteínas de secreción y la producción del factor de crecimiento, la expresión del receptor de hormonas esteroides, la disminución de la expresión aromatasa y la producción de proteínas filamentosas intermedias (44). Se conoce que los TRs están presentes en cantidades superiores en células de Sertoli de neonatos, lo indica que la expresión de TR disminuye a niveles bajos en la edad adulta (44, 57). Se ha postulado que los efectos de la T_3 sobre la proliferación de células de Sertoli y una variedad de otros marcadores en el desarrollo son predominantemente directos, aunque la capacidad de T_3 de alterar los niveles de otras hormonas y los receptores en las células de Sertoli indican que también podría tener efectos indirectos a través de su modulación de

otros sistemas endocrinos de señalización (57). Otros autores han indicado que la T_3 puede inducir sus efectos sobre las células de Sertoli de maduración, por lo menos en parte, controlando los niveles de modulación de proteínas clave que regulan el ciclo celular (44). En los animales con hipotiroidismo neonatal, la reducción de T_3 de señalización permite extender la proliferación de células de Sertoli. En neonatos las células de Sertoli expresan tanto TR- α 1 y β 1 (21). La restauración del eutiroidismo es un hito en este sistema, se produce en esa diferenciación de las células de Sertoli y estas células se vuelven capaces de soportar la espermatogénesis completa. El aumento de la población de células de Sertoli conduce a un aumento concomitante de las células germinales y a un mayor tamaño de los testículos y de la producción de espermatozoides (44).

La FSH es un importante regulador de la proliferación de las células de Sertoli postnatal (58, 59), mientras que la hormona tiroidea T_3 es responsable del cambio de estas células en la mitosis, la condición no mitótica se produce antes de la pubertad (60). Los efectos inhibitorios de las HT sobre estradiol en respuesta a FSH han sido localizados más allá de la formación de AMPc. Un papel inhibitorio sobre la actividad de la aromatasa, al interferir negativamente con la producción de AMPc se ha descartado y se ha demostrado que T_3 en sí no influye sustancialmente sobre los niveles de AMPc en condiciones basales, así como en la estimulación de FSH (61). Durante el desarrollo temprano, la expresión de aromatasa de las células de Sertoli puede producir estrógenos con efecto potencial autocrino/paracrino sobre las células de Sertoli (62). Así, estos datos sugieren que el papel inhibitorio de T_3 sobre la actividad de aromatasa

influye sobre la formación de AMPc. Esta acción inhibitoria es mucho más evidente en las primeras edades postnatales. Además, la alteración de transcripción inducida por la prolongada exposición a T_3 , es un mecanismo por el cual la T_3 puede bajar la regulación de la actividad de aromatasa (55). Se sabe que los niveles circulantes de HT en cerdos son bajos en el periodo prenatal, posteriormente se da un dramático aumento al nacimiento, hay un pico durante el periodo neonatal y una nueva alza cerca de la pubertad (63). Algunos autores sugieren que los andrógenos pueden jugar un papel inhibitorio en la proliferación de células de Sertoli y ser involucrados en la disminución proliferativa en células de Sertoli visto en roedores neonatos. Sin embargo, T_3 tiene un efecto estimulador sobre la expresión de los receptores de andrógeno, probablemente como un resultado de estimular efectos sobre la maduración de las células de Sertoli (57). También se conocen efectos del hipertiroidismo sobre la depuración metabólica del estradiol y la testosterona. Otros trabajos han sugerido que el hipertiroidismo puede aumentar la aromatización de andrógenos a estrógenos, pero los resultados en esta área han sido contradictorios (64).

CONCLUSIÓN

Las hormonas tiroideas tienen acciones importantes en el ovario y el testículo y juegan un papel crucial en el desarrollo de las células responsables de la reproducción. Alteraciones en las HT pueden desencadenar infertilidad, pues un nivel adecuado de dichas hormonas es necesario para la ovulación y la espermatogénesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrera M, Ondo-Méndez A, Bernal E, Spinel C. Estudio morfológico del cultivo a largo plazo de folículos aislados y cerrados de tiroides de cerdo. *Acta biol. Colomb.* 2008; 13(3):49-60.
2. Cabell SB, Esbenshade KL. Effect of feeding thyrotropin-releasing hormone to lactating sows. *J Anim Sci* 1990; 68:4292-4302.
3. Banks WJ. *Histología veterinaria aplicada*. 2da edición. Manual Moderno SA de CV – México DF - Santa Fe de Bogotá; 1996. p. 592-596.
4. Koning HE, Liebich HG. *Anatomía de los animales domésticos: órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso*. 2da edición. Médica Panamericana; 2008. p. 279-281.
5. Dickson WM, Feldman EC, Hedge GA, Martin R, McDonald LE. *Fisiología veterinaria Cunningham*. En: Cunningham JG. 3ra edición. Elsevier España, Madrid; 2003. p. 458-464.
6. Sawicki B. Review. Evaluation of the role of mammalian thyroid parafollicular cells. *Acta Histochem (Jena)* 1995; 97:389-399.
7. Swenson MJ, Reece WO. *Fisiología de los animales domésticos de Dukes*. 2da edición. Noriega Editorial Uteha; 1999. p. 640-645.
8. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, Mayes PA. *Bioquímica de Harper*. 3ra edición. El Manual Moderno SA de CV – México DF - Santa Fe de Bogotá; 1994. p. 601-607.
9. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol rev* 2001; 81(3):1097-1142.
10. Hayashi M, Shimonaka M, Matsui K, Hayashi T, Ochiai D, Emoto N. Proliferative Effects of Bovine and Porcine Thyroglobulins on Thyroid Epithelial Cells. *Endocr J* 2009; 56(3):509-519.
11. Schöne F, Zimmermann C, Quanz G, Leiterer M. A high dietary iodine increases thyroid iodine stores and iodine concentration in blood serum but has little effect on muscle iodine content in pigs. *Meat Sci* 2006; 72:365-372.
12. Li Q, Mair C, Shedle K, Hammerl S, Schodl K, Windisch W. Effect of iodine source and dose on growth and iodine content in tissue and plasma thyroid hormones in fattening pigs. *Eur. J. Nutr* 2012; 51(6):685-691.
13. Wang Y, Zhao X, Jiang X, Hua X, Xu N. Molecular characterization of thyroid peroxidase gene in porcine (*sus scrofa*). *J. Genet. Genomics* 2010; 37:381-388.
14. Föger B, Wehinger A, Patsch JR, et al. Thyroid Hormones and Lipid Metabolism: Thyromimetics as Anti-Atherosclerotic Agents? *Cellular Lipid Metabolism* 2009; 10:251-282.
15. Duncan Bassett JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 213(1):1-11.
16. Winter WE, Signorino MR. Review: Molecular Thyroidology. *Annals of clinical & laboratory Science* 2001; 31(3):221-244.
17. Nonneman D, Rohrer GA, Wise TH, Lunstra DD, Ford JJ. A variant of porcine thyroxine-binding globulin has reduced affinity for thyroxine and is associated with testis size. *Biol reprod* 2005; 72(1):214-220.
18. Morales CA, Rodríguez N. Hormonas tiroideas en la reproducción y en la producción láctea del ganado lechero: revisión de literatura. *Rev Col Cienc Pec* 2005; 18(2):136-148.
19. Rivera-Monroy JE. Análisis morfo-funcional de folículos aislados de tiroides de rata y cerdo en presencia de I y de hormona Tirotrópica. Bogotá D.C., Colombia: Universidad Nacional; 2010. 57p. Tesis (Facultad de Ciencias, Departamento de Química).
20. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu. Rev. Physiology* 2000; 62:439-66.

21. Dellovade TL, Zhu Y-S, Pfaff DW. Potential interactions between estrogen receptor and thyroid receptors relevant for neuroendocrine systems. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53(1-6):27-31.
22. Kilby MD, Barber K, Hobbs E, Franklyn JA. Thyroid hormone action in the placenta. *Placenta* 2005; 26(2-3):105-113.
23. Ahmed OM, El-Gareib AW, El-bakry AM, El-Tawab SM, Ahmed RG. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int. Journal Devl. Neuroscience* 2008; 26(2):147-209.
24. Zoeller TR. New Insights into Thyroid Hormone Action in the Developing Brain: The Importance of T3 Degradation. *Endocrinology* 2010; 151(11):5089-5091.
25. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2012; 122(9):3035-3043.
26. Forhead AJ, Fowden AL. Role of thyroid hormones in the control of fetal growth and maturation. Embryonis and fetal nutrition. Havemeyer foundation monograph series 2006; 21:62-66.
27. Mellor DJ, Stafford KJ. Animal welfare implications of neonatal mortality and morbidity in farm animals. *The veterinary journal* 2004; 168(2):118-133.
28. Louveau I, Dauncey MJ, Le Dividich J. Regulation of development by nutrition and by the somatotrophic and thyroid axes in the neonatal pig. *Livestock Production Science* 2000; 66(2):121-131.
29. Stuber DC, Johnson CL, Green CA, McLaren DG, Bahr JM, Easter RA. Effect of dose and route of administration of thyroid releasing hormone (TRH) on the concentration of prolactin (PRL) and thyroxine (T4) in cyclic gilts. *Domest Anim Endocrinol* 1990; 7(3):291-297.
30. Wilson ME, Anderson LL. Mechanistic aspects of fetal development relating to postnatal health and metabolism in pigs. In: Greenwood PL, Bell AW, Vercoe PE, Viljoen GJ (Eds). *Managing the prenatal environment to enhance livestock productivity* 2010; 6:161-202.
31. Hartmann PE, Smith NA, Thompson MJ, Wakeford CM, Arthur PG. The lactation cycle in the sow: Physiological and management contradictions. *Livestock Production Science* 1997; 50(1-2):75-87.
32. Schöne F, Kirchheim U, Schumann W, Lüdke H. Apparent digestibility of high-fat rapeseed press cake in growing pigs and effects on feed intake, growth and weight of thyroid and liver. *Animal feed science technology* 1996; 62(2):97-110.
33. Laurberg P, Andersen S, Karmisholt J. Cold adaptation and thyroid hormone metabolism. *Horm Metab Res* 2005; 37(9):545-549.
34. Swiergiel AH. Modifications of operant thermoregulatory behavior of the young pig by environmental temperature and food availability. *Physiology & Behavior* 1998; 63(1):119-125.
35. Becker BA, Klir JJ, Matteri RL, Spiers DE, Ellersiek M, Misfeldt ML. Endocrine and thermoregulatory responses to acute thermal exposures in 6-month-old pigs reared in different neonatal environments. *J Therm Biol* 1997; 22(2):87-93.
36. Berthon D, Herpin P, Le Dividich J, Dauncey MJ. Interactive effects of thermal environment and energy intake on thyroid hormone metabolism in newborn pigs. *Biol Neonate* 1996; 69(1):51-59.
37. Prunier A, De Bragança MM, Le Dividich J. Influence of high ambient temperature on performance of reproductive sows. *Livestock Production Science* 1997; 52(2):123-133.
38. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. 10 edición. McGraw-Hill Interamericana. España, Madrid; 2001. p.1031-1043.
39. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23rd Edition. Section IV. Endocrine & Reproductive Physiology. Cap 20. The Thyroid Gland. McGraw-Hill; 2010.
40. Prunier A, Quesnel H. Nutritional influences on the hormonal control of reproduction in female pigs. *Livestock Production Science* 2000; 63(1):1-16.
41. Duchamp C, Burton KA, Herpin P, Dauncey MJ. Perinatal ontogeny of porcine nuclear thyroid hormone receptors and its modulation by thyroid status. *Am J Physiol* 1994; 267(5):687-693.

42. Quiniou N, Crepon K, Quinsac A, Evrard J, Peyronnet C, Bourdillon A, et al. Performances à long terme d'un troupeau de truies alimentées avec du tourteau de colza industriel pendant la gestation et la lactation. *Journées Recherche Porcine* 2008; 40:167-174.
43. Cosgrove JR, Foxcroft GR. Nutrition and reproduction in the pig: Ovarian aetiology. *Anim Reprod Sci* 1996; 42:31-141.
44. Cooke PS, Holsberger DR, Witorsch RJ, Sylvester PW, Meredith JM, Treinen KA, Chapin RE. Thyroid hormone, glucocorticoids, and prolactin at the nexus of physiology, reproduction, and toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 194(3):309-335.
45. Fitko R, Kucharski J, Szlezzyngier B. The important of thyroid hormone in experimental ovarian cyst formation in gilts. *Anim Reprod Sci* 1995; 39(2):159-168.
46. Asahara S, Sato A, Aljonaid AA, Kobe TM. Thyroid hormone synergizes with follicle stimulating hormone to Inhibit apoptosis in porcine granulosa cells selectively from small follicles. *Kobe J Med Sci* 2003; 49(5-6):107-116.
47. Cecconi S, Rucci N, Scaldaferrri ML, Masciulli MP, Rossi G, Moretti C, et al. Thyroid Hormone Effects on Mouse Oocyte Maturation and Granulosa Cell Aromatase Activity. *Endocrinology* 1999; 140(4):1783-1788.
48. Gregoraszczyk EL, Skalka M. Thyroid hormone as a regulator of basal and human chorionic gonadotrophin-stimulated steroidogenesis by cultured porcine theca and granulosa cells isolated at different stages of the follicular phase. *Reprod Fertil Dev* 1996; 8:961-967.
49. Gregoraszczyk EL, Galas J. In vitro effect of triiodothyronine on the cyclic amp, progesterone and testosterone level in porcine theca, granulosa and luteal cells. *Endocr Regul* 1998; 32:93-98.
50. Marou T, Hiramatus S, Otani T, Hayashi M, Mochizuki M. Increase in the expression of thyroid hormone receptors in porcine granulosa cells in follicular maturation. *Acta Endocrinol* 1992; 127:152-160.
51. Krassas GE, Pontikides N, Deligianni V, Miras K. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2002; 87:3667-3671.
52. Ślebodziński AB. Ovarian iodide uptake and triiodothyronine generation in follicular fluid: The enigma of the thyroid ovary interaction. *Domestic animal endocrinology: fifth international conference on farm animal endocrinology* 2005; 29(1):97-103.
53. Krasnow SM, Steiner RA. Physiological mechanisms integrating metabolism and reproduction. *Knobil and Neill's physiology of reproduction*. 3rd edition. Elsevier; 2006. p. 2553-2599.
54. McCoard SA, Wise TH, Ford JJ. Endocrine and molecular influences on testicular development in Meishan and White composite boars. *J endocrinol* 2003; 178:405-416.
55. Andò S, Sirianni R, Forastieri P, Casaburi I, Lanzino M, Rago V, Giordano F, Giordano C, Carpino A, Pezzi V. Aromatase expresión in prepuberal sertoli cells: effect of thyroid hormone. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 178(1):11-21.
56. Manna RP, Roy P, Clark BJ, Stocco DM, Huhtaniemi LP. Interaction of thyroid hormone and steroidogenic acute regulatory (StAR) protein in the regulation of murine leydig cell steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76(1-5):167-177.
57. Cooke PS, Holsberger DR, França LR. Thyroid hormone regulation of Sertoli cell development. Elsevier Science (USA). In: *Sertoli cell biology*; 2005. p. 221-225.
58. Li MD, Matteri RL, Macdonald GJ, Wise TH, Ford JJ. Overexpression of beta-subunit of thyroid-stimulating hormone in Meishan swine identified by differential display. *J Anim Sci* 1996; 74(9):2104-2111.
59. Allan CM, Handelsman DJ. In vivo FSH actions. In: *Sertoli Cell Biology*, edited by Skinner MK and Griswold MD. Elsevier Science. San Diego; 2005. p. 171-197.
60. França LR, Avelar GF, Almeida FFL. Spermatogenesis and sperm transit through the epididymis in mammals with emphasis on pigs. *Theriogenology* 2005; 63(2):300-318.

61. Abdelkhalek MB, Breton MF, Feliens D, Haye B, Pavlovic-Hournac M. TSH action on camp binding to the regulatory subunits of camp-dependent protein kinases in pig thyroid cell cultures. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 99(1):103-110.
62. Paire A, Bernier FV, Rabilloud R, Watrin C, Selmi RS, Rousset B. Expression of α - and β -subunits and activity of Na⁺K⁺ATPase in pig thyroid in primary culture: modulation by thyrotropin and thyroid hormones. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 146(1-2): 93-101.
63. Iveta P, Seidel H, Nagy O, Csilla T, Kováč G. Concentrations of thyroid hormones in various age categories of ruminants and swine. *Acta Veterinaria (Beograd)* 2001; 61(5-6):489-503.
64. Banu SK, Govindarajulu P, Aruldas MM. Testosterone and estradiol up-regulate androgen and estrogen receptors in immature and adult rat thyroid glands in vivo. *Steroids* 2002; 67(13-14):1007-1014.