



Hormonas tiroideas en la reproducción y en la producción láctea del ganado lechero: revisión de literatura

Revista
Colombiana de
Ciencias
Pecuarias

Carlos A Morales¹, MV, Nélida Rodríguez¹ MV, MS.

¹Grupo CENTAURO, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
carlosarmo@epm.net.co

(Recibido: 16 febrero, 2005; aceptado: 15 junio, 2005)

Resumen

Además del interés que despiertan las acciones de las hormonas tiroideas (HT) sobre el mantenimiento del metabolismo basal y el funcionamiento de los sistemas orgánicos de mamíferos y no mamíferos, éstas resultan de particular importancia en la fisiología de la reproducción y la lactancia en el ganado lechero. Aunque la revisión pretende enfatizar sobre estos dos últimos aspectos, recoge además, información actualizada e ineludible, respecto de la síntesis de las HT, las bases moleculares de sus mecanismos de acción, su metabolismo y excreción, y algunos datos sobre las acciones que ejercen en otros sistemas. Dentro de las principales conclusiones, se destacan la correlación negativa que existe entre la producción láctea y la concentración plasmática de las HT, punto en el cual coinciden múltiples trabajos, al igual que el esclarecimiento del concepto del estado hipotiroideo de los animales lactantes, como un mecanismo protector que disminuye las demandas metabólicas sistémicas y que se acompaña de un estado eutiroideo en la glándula mamaria. En el aspecto reproductivo, sobresalen los descubrimientos de las acciones directas de las HT sobre las células ováricas, superando el concepto de sus acciones meramente permisivas. Los últimos avances en biología molecular, al dilucidar la química de los receptores de las HT, sus mecanismos de acción y vías de señalización, prometen facilitar la comprensión de muchas de sus acciones para ser aplicadas a los campos de la clínica y la producción. Se revisan, además, evidencias existentes sobre las acciones no genómicas de las HT y sus posibles implicaciones sobre múltiples funciones orgánicas aún no comprendidas. Finalmente, varios de los trabajos, ratifican la importancia que tiene la nutrición en la conservación del estado eutiroideo y los beneficios que pueden derivarse de la implementación de correctivos sencillos y de bajo costo relativo en este aspecto.

Palabras clave: *hormonas tiroideas, lactancia, reproducción, tiroxina.*

Introducción

En el ganado lechero, las HT, además de las funciones conocidas que desempeñan en el mantenimiento del metabolismo basal y el funcionamiento de los sistemas orgánicos, son constituyentes claves de los fenómenos reproductivos y de producción láctea y sus niveles se ven afectados por múltiples factores, entre los que se cuentan la edad,

el balance energético y el momento del ciclo reproductivo y de lactancia, lo mismo que el nivel de producción amén de las patologías primarias que puedan afectar directamente a la glándula tiroidea (18, 66, 79).

Más recientemente, se ha adicionado a este listado de variables que influyen sobre los niveles de las HT,

el descubrimiento de los disruptores endocrinos, término con el cual, según Lyons (53), se describen aquellas sustancias que interfieren con la síntesis, secreción, transporte, unión, acción o eliminación de las hormonas responsables del metabolismo, la reproducción, el desarrollo y el comportamiento. Varios estudios reportan efectos de diversos pesticidas sobre los niveles y la actividad de las hormonas tiroideas, en diferentes especies (7, 70, 75). Así por ejemplo, la presencia de residuos del insecticida Clorpirifos, ha sido asociada con una disminución de los niveles de la Hormona Tiroxina (T4) en un trabajo experimental realizado en ovejas (71).

La presente revisión pretende entregar información actualizada sobre el papel de las HT en la fisiología del ganado lechero con énfasis en los aspectos reproductivos y de producción láctea.

Síntesis, transporte y metabolismo de las HT

La síntesis de las HT no es continua, debido a que una gran cantidad de la hormona activa se almacena como coloide en el acino glandular. Existen dos moléculas importantes en la síntesis de las hormonas tiroideas: el aminoácido tirosina y el yodo. La tirosina hace parte de una molécula grande homodimérica con un peso molecular de 660 kDa, denominada tiroglobulina que se forma en el retículo endoplásmico rugoso de la célula folicular tiroidea, se secreta a la luz del folículo en forma de gotitas o microvesículas, y cuya síntesis y exocitosis están reguladas por la hormona estimulante de la tiroides (TSH, del inglés thyroid stimulating hormone) (19,96).

El yodo que ingresa con la dieta se convierte en yoduro en el intestino y de allí se transporta a la glándula tiroides, en donde es atrapado por las células foliculares, por transporte activo, y puede concentrarse 25 a 200 veces más que en el espacio extracelular. Antes del atrapamiento por la glándula, el yoduro debe ser oxidado, reacción que es estimulada por la enzima TPO (thyroid peroxidase) (33,96). Una vez ocurrida la oxidación, se une a las estructuras anulares de las moléculas de tirosina, que son parte de la secuencia de aminoácidos de la tiroglobulina, mediante la acción de una yodasa. La peroxidasa es estimulada por el yoduro y el peróxido de hidrógeno es generado a partir del NADPH. El anillo tirosilo de la tirosina, puede incorporar dos moléculas de yodo. Si se incorpora una molécula, se forma monoyodotirosina, y si lo hacen

dos se forma diyodotirosina. A su vez, el acoplamiento de dos moléculas de tirosina yodada, conlleva la formación de las principales HT; dos moléculas de diyodotirosina forman tetrayodotironina (T4), y una molécula de monoyodotirosina unida a una de diyodotirosina forma triyodotironina (T3). Una vez que las hormonas se han sintetizado, permanecen en la luz acinar hasta su liberación, particularidad de la glándula tiroides, que les permite a los mamíferos, soportar periodos de carencia de yodo sin efectos inmediatos derivados de la disminución de las HT (19,96).

Para que ocurra la liberación de las HT, la tiroglobulina con sus moléculas unidas de monoyodotirosina, diyodotirosina, triyodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4), debe ser transportada hasta el interior de la célula folicular. Allí, las moléculas de tiroglobulina se fusionan con los lisosomas, que a través de proteinasas, escinden las moléculas de tirosina y tironina yodadas. Las moléculas de T3 y T4 atraviesan libremente la membrana basal y van a la sangre, mientras que la monoyodotirosina y diyodotirosina, dentro de la célula, se separan del yodo, por acción de la enzima yodotirosina deshalogenasa, y tanto el yodo como las moléculas restantes de tirosina, se reciclan para formar nuevas hormonas al unirse nuevamente con la tiroglobulina (19,28).

Aunque la T4 es la molécula producida en mayor cantidad por la glándula tiroides, su actividad biológica es pequeña e inclusive se le menciona como una prohormona (24, 43, 84). La hormona tiroidea metabólicamente más activa es la triyodotironina (T3), producida por la desyodinación enzimática de la T4 en la posición 5' del anillo fenólico externo, dentro de la tiroides y en tejidos extratiroides (48,96). Por su parte, la desyodinación en la posición 5 del anillo fenólico interno de la T4, genera el metabolito inactivo T3 reversa (rT3), el cual se ha visto que tiende a incrementarse cuando ocurren enfermedades e insuficiente ingestión de alimento (96). La actividad extratiroides de la 5'-desyodinasas (5'D) es un importante punto de control para la regulación de los niveles tiroideos en los tejidos animales en varias situaciones fisiológicas y patológicas (48).

Existe variación entre especies, en las proteínas que transportan HT. La más importante es una globulina α_2 , denominada globulina fijadora de HT (TBG, del inglés thyroid binding globulin), la cual posee alta afinidad por la T4 y baja concentración plasmática (19,96). Esta globulina también transporta T3 y se ha

encontrado en todos los animales domésticos, excepto en el gato (19).

Otra proteína transportadora es la albúmina, la cual tiene poca afinidad para T4 y T3, aunque su concentración en el plasma es alta. Adicionalmente, todas las especies tienen una tercera proteína plasmática transportadora, específica de tiroxina, denominada prealbúmina (19, 96).

Igual que sucede con todas las hormonas liposolubles transportadas por proteínas en el plasma, la mayor parte de T3 y T4 se encuentra ligada, y una pequeña parte está libre para unirse a sus receptores en las células del tejido diana. El equilibrio entre la hormona libre y ligada se desplaza con facilidad debido a situaciones fisiológicas o farmacológicas; así por ejemplo, el incremento en las concentraciones de estrógenos durante la gestación, aumenta la síntesis hepática de TBG, con el consiguiente desplazamiento hacia la forma ligada. Los ajustes para mantener una cantidad normal de hormona libre se producen con rapidez, con un descenso en la tasa de metabolismo, o con estimulación de la producción de la hormona tiroidea mediante la liberación de TSH (19).

La principal forma de metabolismo de las HT implica la retirada de las moléculas de yodo. Excepto la T3, ningún derivado desyodado de la tironina tiene actividad biológica significativa. Las dos enzimas implicadas en la síntesis de T3 y rT3, la 5'-desyodinasa y la 5-desyodinasa, respectivamente, también participan en el catabolismo de las hormonas tiroideas, porque no diferencian entre las posiciones 3 y 5 de los anillos fenólicos de las tironinas. El músculo esquelético, el hígado y el riñón son los tejidos más importantes implicados en el catabolismo de las HT por desyodinación, aunque en función de su tamaño relativo, el músculo esquelético es el sitio de mayor producción de T3 (19).

Por otra parte, la formación de conjugados de HT con sulfatos y glucurónicos, en el hígado y el riñón, es otra forma de inactivación de estas hormonas, aunque menos frecuente que la desyodinación. Otra vía metabólica implica la modificación de la fracción de alanina de las tironinas por transaminación o descarboxilación. Las formas desyodadas y conjugadas de las tironinas se eliminan principalmente a través de la orina. Una parte de las formas conjugadas sale con las heces y conlleva la producción de moléculas de

yoduro, las cuales se reabsorben como parte del llamado ciclo enterohepático (19,96).

Receptores, mecanismos de acción y regulación del gasto de las hormonas tiroideas

Las HT pueden atravesar la membrana plasmática a pesar de ser aminoácidos, ya que en esencia son lipofílicas, e interactúan de forma directa con el núcleo uniéndose a receptores, TR α (thyroid hormone receptor α) y TR β (thyroid hormone receptor β). Los receptores tiroideos reconocen elementos de respuesta específicos en los promotores de los genes diana de las HT y de esta manera activan o reprimen la transcripción. Así pues, las acciones nucleares de las HT son sensibles a inhibidores de la transcripción y la traducción, y tienen una latencia de horas a días (12, 24, 47). Se han identificado receptores de T3 en la mitocondria donde estimulan la síntesis proteica, aumentan el tamaño mitocondrial y el número de crestas (19). En general, hoy se han reconocido varias acciones no genómicas de las HT, que se llevan a cabo en la membrana plasmática, el citoesqueleto, el citoplasma y organelas de células de mamíferos, aunque sus mecanismos de acción no se han clarificado totalmente (20). Algunos de los efectos a corto plazo de las HT sobre estos sitios no genómicos, parecen involucrar la vía del fosfolipidilinositol, la PKC (proteínas kinasas C), la modulación de la fosforilación de proteínas, y evidencias más recientes, sugieren una participación de las MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) (21,49). Los receptores de membrana para las HT fueron identificados en eritrocitos de rata por el grupo de Farias (8, 11). Más recientemente, se han demostrado también, acciones no genómicas de las HT en hepatocitos de aves durante la vida prenatal, en donde juegan un papel importante en el desarrollo y diferenciación terminal, regulando el pH intracelular, el flujo de sodio y el transporte de aminoácidos (36).

La TSH o tirotrópina es el regulador más importante de la síntesis y liberación de las HT, mediante la formación de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) y la fosforilación de las proteínas cinasas en las células tiroideas. Por su parte, la secreción de TSH se regula a través de las HT, que inhiben por retroalimentación negativa, la síntesis tanto de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), en el hipotálamo, como la de la misma TSH en la hipófisis (19, 28, 96).

Acciones generales de las HT

Se ha reconocido desde hace tiempo que las HT incrementan el consumo de oxígeno en los tejidos y, como consecuencia, la producción de calor. Uno de los lugares de acción para este efecto es la mitocondria (19), en donde producen aumento del número y tamaño de las mismas (28). La exposición al frío, eleva las concentraciones plasmáticas de T4, T3 y cortisol (42, 72). Los rumiantes muestran respuestas fisiológicas adaptativas cuando son expuestos al frío y a la restricción alimentaria. La exposición al frío, reduce las temperaturas rectales de corderos e incrementa los niveles plasmáticos de cortisol, aumenta la tasa metabólica, e incrementa la insulina y la T3, cuando los animales tienen una adecuada ingesta de energía. La restricción alimenticia incrementa los niveles plasmáticos de cortisol, pero reduce la ganancia diaria promedio de peso, la tasa metabólica, el balance energético, la temperatura rectal y los niveles de insulina y T3. Las alteraciones en las respuestas endocrinas pueden estar relacionadas con la provisión de sustratos para usar en la termogénesis, o en la liberación de energía para el mantenimiento. La reducción de la tasa metabólica en los grupos con alimentación restringida, puede ser una adaptación al bajo nivel de energía. La combinación de nutrientes insuficientes con exposición al frío, puede restringir la productividad de los rumiantes, como se ha demostrado por la reducción del peso de las canales, y hace más susceptibles a los corderos a la hipotermia (25). El estímulo a las enzimas Na-K ATPasas, al igual que la activación de un gran número de genes que codifican otras enzimas, son los responsables del aumento de las funciones orgánicas y del efecto calorígeno (28).

Las HT afectan el metabolismo de los hidratos de carbono de varias formas, entre ellas, el aumento de la absorción de glucosa y su consecuente incremento en el plasma sanguíneo y su movilización hacia la grasa y el músculo. También facilitan la captación celular de glucosa mediada por insulina (19, 28). La formación de glucógeno se facilita por pequeñas cantidades de HT, en tanto que grandes dosis producen glucogenólisis (19).

Las HT, junto con la hormona del crecimiento, son esenciales para el crecimiento y desarrollo normales. Esto es el resultado, en parte, del aumento en la captación de aminoácidos por los tejidos y la síntesis de enzimas que participan en la síntesis proteica (19, 28).

Las HT afectan todos los aspectos del metabolismo lipídico, con énfasis en la lipólisis. En este aspecto, son necesarias en la respuesta lipolítica a la ST (hormona del crecimiento, del inglés somatotropin hormone), las catecolaminas, el cortisol y el glucagón. Una de sus acciones más notables es la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol, lo que parece implicar el incremento en la captación celular de lipoproteínas de baja densidad con moléculas de colesterol asociadas, y el aumento en la degradación de ambas. También, reducen los niveles sanguíneos de fosfolípidos y triglicéridos. Estos efectos sobre el metabolismo lipídico suelen observarse en situaciones fisiopatológicas como es el caso del hipotiroidismo, en el cual la hipercolesterolemia es un signo característico (19, 28, 58).

Las HT ejercen efectos importantes sobre los sistemas nervioso y cardiovascular. Se cree que los efectos sobre el sistema simpático ocurren por estímulo a los receptores β -adrenérgicos. De esta manera incrementan la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción, con aumento de la presión sistólica y del gasto cardíaco (19).

Las HT son importantes para el desarrollo normal del sistema nervioso, y su déficit, en el feto y en el neonato, produce retraso mental, patología conocida como cretinismo (19, 28).

Hormonas tiroideas y reproducción

La revisión de literatura disponible sobre las acciones de las HT en el funcionamiento de los órganos reproductivos en diferentes especies, incluidos los humanos, muestra en primer término su papel permisivo (19). Solamente en la década de los 70 del siglo XX, se inician los primeros reportes sobre las acciones y efectos directos que ellas cumplen sobre las células implicadas en la producción de los esteroides sexuales. Channing *et al* (16), fueron los primeros en informar acerca de los efectos directos de la tiroxina en células ováricas de cerdos. Maruo *et al* (56), detectaron receptores de tiroxina en células de la granulosa porcina, mientras que Wakim (90) y Zhang *et al* (97), lo hicieron en las mismas células pero en humanos. Se sabe que las HT afectan directamente la esteroidogénesis en las células de la granulosa de cerdos y humanos. Hayashi *et al* (30), y Maruo *et al* (55), hallaron que la T4 estimula la producción de estradiol inducida por FSH, en células de la granulosa porcina, y Wakim *et al* (91,92), demostraron que la T4

estimulaba la producción de estradiol por las células de la granulosa humana.

Más recientemente, se ha evidenciado el papel que tienen las hormonas T3 y T4 en la regulación de la esteroidogénesis de folículos bovinos. Spicer *et al* (76), en un estudio *in vitro* realizado en esta especie, hallaron que la T4 puede ejercer un impacto positivo leve sobre la producción de progesterona, inducida por FSH en células de la granulosa, mientras que T3 y T4 pueden ejercer un mayor impacto positivo sobre la producción de androstenediona en las células de la teca, lo cual podría resultar en un incremento neto de la producción de estrógenos por los folículos.

Por otra parte, algunos estudios realizados con el propósito de evaluar la relación entre las HT y la reproducción, se han enfocado en la manipulación de ganado de aptitud cárnica, mediante la inducción de estados hipo e hipertiroideos, utilizando metimazole o PTU (Propiltiouracilo), en el primer caso, y T3 en el segundo. De Moraes *et al* (23), observaron, al inducir hipotiroidismo en vacas Brahman, un incremento en la ganancia de peso y en la condición corporal. Con base en esta experiencia, y partiendo del supuesto teórico de que una reducción en la producción láctea podría llevar a una mayor disponibilidad de energía y a una subsiguiente mejora de la ganancia de peso y la reproducción, Thrift *et al* (81), estudiaron el efecto del hipotiroidismo inducido en vacas Brahman primíparas, hallando un incremento en la ganancia de peso y supresión de la producción láctea, pero sin mejoras en el comportamiento reproductivo, por cuanto las vacas tratadas no mostraron celo más rápidamente en el posparto. Los mismos autores (82), estudiando los efectos del hipo e hipertiroidismo inducidos, sobre el crecimiento y el desempeño reproductivo en novillas Brahman, hallaron resultados similares al estudio anterior, con respecto al hipotiroidismo, en tanto que en los animales hipertiroideos encontraron que la pubertad y la gestación ocurrieron a edad similar a los controles, aunque el peso fue menor, sugiriendo que la condición corporal no es el único regulador del inicio de la pubertad.

En machos, la adición de T3 a células de Sertoli aisladas, estimula varias de las funciones de las células maduras, tales como la secreción de proteína fijadora de andrógeno (ABP, del inglés Androgen Binding Protein) (26,68). Es probable que estos resultados indiquen una relación fundamental entre el control del inicio de la pubertad y la función de la glándula tiroidea

(44). Adicionalmente, se ha encontrado que las HT pueden incrementar los niveles de mRNA para el transportador de glucosa transmembrana (GLUT 1), estimulando así, el transporte de este metabolito hacia el interior de la célula de Sertoli en ratas (88), lo cual seguramente, ayuda al desarrollo de la espermatogénesis (44).

Hormonas tiroideas y producción láctea

Las HT son importantes reguladores de la función de la glándula mamaria. En ausencia de ellas, el crecimiento y la diferenciación del epitelio mamario se reducen (89). La supresión de la secreción de las HT por irradiación con ^{131}I o por el consumo de bociógenos, reduce la producción de leche (9, 78), mientras que el tratamiento con T4 o T3 exógenas estimula la lactancia en varias especies (45). En vacas de leche, la administración de tiroxina aumenta la producción láctea en un 27% (34), la producción de lactosa en un 25% y el porcentaje de grasa en un 42% (22). Las HT son afectadas por la aplicación de somatotropina bovina (bST) a vacas lecheras en producción, de tal forma que se mantiene el estado eutiroides de la glándula mamaria en presencia de un estado hipotiroideo sistémico, lo que demuestra la capacidad de la bST para establecer una prioridad metabólica para la glándula mamaria (14,15,39). En ratones, las HT son necesarias para incrementar la producción de leche en respuesta a la administración de otras hormonas galactopoyéticas (13).

La alimentación del rebaño durante largos periodos, con pastos de baja calidad y sin una suplementación adecuada, puede producir alteraciones en el funcionamiento de la glándula tiroidea. La aparición de un estado hipotiroideo trae como consecuencia bajas producciones de leche (81,82) y problemas reproductivos (23). Lo anterior puede estar relacionado, entre otros, con el hecho de que la actividad tiroidea puede afectar los movimientos ruminales y la tasa de pasaje, alterando la digestibilidad de la materia seca (42,60).

Las vacas lecheras, muestran estrés metabólico durante la lactancia temprana, principalmente por la excesiva demanda de energía. En estas condiciones, la respuesta del organismo involucra muchas señales endocrinas y neuroendocrinas (3). Estudios recientes han confirmado la relación existente entre el estado hipotiroideo de vacas lactantes y la actividad de la

5'-desyodinasas en el mantenimiento de la función tiroidea (69).

El estado hipotiroideo de los animales lactantes, particularmente durante el pico de producción y durante la estimulación con bST, semeja al "Síndrome del Enfermo Eutiroideo" descrito en humanos. Este síndrome se caracteriza por la alteración periférica de los patrones de las desyodinasas y de la función tiroidea, con disminución de la concentración plasmática de T3 y aumento de rT3 (3). Los ajustes hormonales característicos de este síndrome, aparentemente sirven para reducir el gasto de energía en el organismo, y el TNF (Factor de Necrosis Tumoral) ha sido asociado al mismo, a través de la inhibición de la 5' desyodinasas y la síntesis y secreción de T3 y T4 en humanos (73,87) y roedores (67,80). Adicionalmente, grandes cantidades de yodo se pierden en la leche, lo cual probablemente contribuya al estado hipotiroideo en los animales lactantes (52).

Existen diferentes enzimas con actividad 5' desyodinasas, y sus características han sido referenciadas por Leonard y Visser (48). La 5'-desyodinasas es una familia de selenoenzimas que contienen selenocisteína en el sitio activo, el cual cataliza la desyodinación de T4, T3 y rT3. Tres diferentes isotipos han sido identificados hasta ahora: tipo I (DI), tipo II (DII) y tipo III (DIII). La tipo I es desyodinasas tanto del anillo interno como el externo de la T4 y es sensible a la inhibición por propiltiouracilo (PTU). Esta se encuentra predominantemente en el hígado, el riñón y la glándula tiroidea, pero también se detecta en otras partes del cuerpo como el músculo, los pulmones y la glándula hipófisis. La DII es solamente desyodinasas del anillo externo y es relativamente insensible a PTU. Esta propiedad es útil para diferenciarla de DI. La DII ha sido hallada en el sistema nervioso central, la piel y el tejido adiposo pardo (43). La DIII es solamente desyodinasas del anillo interno, por lo cual puede formar rT3 a partir de T4, y diiodotirosina a partir de T3. La 5'D presente en el tejido mamario bovino es del tipo II, mientras que la que se expresa en el hígado es del tipo I (43). Aunque la 5'D en la glándula mamaria de rata es del tipo I (4), el gen es distinto del que se expresa en el hígado (37, 65). En todas las especies examinadas, el mRNA para la 5'D mamaria parece diferir del mRNA de la 5'D del hígado. Esto es consistente con la particular regulación de la 5'D mamaria durante la lactancia. La actividad de la 5'D mamaria en ablaciones de

glándula mamaria de ratones, fue incrementada por la administración de bST o prolactina bovina, mientras la 5'D hepática no fue afectada (13). En coincidencia parcial con lo anterior, la disminución de la actividad de 5'D, 12 horas después de la suspensión del amamantamiento, fue restaurada por la administración de prolactina o norepinefrina (2). Así, las hormonas galactopoyéticas y las respuestas neuroendocrinas a la succión, pueden generar señales para el incremento de la 5'D en el tejido mamario durante la lactancia en roedores.

Capuco *et al* (14), en un estudio sobre los efectos de la administración de bST, en la conversión de T4 a T3 en vacas Holstein no gestantes, encontraron que el tratamiento no alteró las concentraciones en suero de estas dos hormonas, ni tampoco la actividad de la tiroxina-5'-desyodinasas en los tejidos hepático y renal, pero sí, en el tejido mamario, en donde se duplicó. Por lo anterior, estos autores sugieren que el incremento en la conversión de T4 en T3, juega un papel en la mediación de la respuesta galactopoyética del ganado lechero, a la bST.

En trabajos realizados con ratas en la etapa de lactancia, se halló que los niveles de 5'D disminuyeron en el hígado y el riñón, y aumentaron en la glándula mamaria (38,40,86). Estos cambios son proporcionales a la intensidad de la lactancia (37, 86) y representan, probablemente, un aspecto importante de los ajustes necesarios para soportar las demandas propias de este estado fisiológico.

En un estudio de Capuco *et al* (15), para determinar la relación entre el balance energético y los efectos de la bST sobre el metabolismo de las HT y la concentración de citoquinas en suero sanguíneo, se halló que la concentración de tiroxina disminuyó por la aplicación de dicha hormona, mientras que la T3 y la T3 reversa no se alteraron. La bST tampoco afectó los niveles de las desyodinasas 5' hepática y mamaria, ni la concentración plasmática del TNF- α , citoquina producida por monocitos residentes, y que actúa de manera paracrina, como un potencial regulador de estas desyodinasas.

Con respecto al funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea, según Kraicer (46), la ST incrementa los niveles del inhibidor hipotalámico somatostatina a través de un mecanismo de retroalimentación, lo cual inhibe la liberación de TSH en humanos (51, 94) y en rata (62). En hombres tratados con ST, Grunfeld *et al*

(29), observaron una disminución de los niveles plasmáticos de TSH y tiroxina, mientras que Williams *et al* (98), hallaron que niños deficientes en ST al ser tratados con la misma hormona, tenían alta incidencia de hipotiroidismo. Con base en lo anterior, McClean and Laarve (60), estudiando los efectos de la administración de bST sobre la función tiroidea de ganado lechero, no hallaron modificación del eje hipotámico-pituitario-tiroideo.

Concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas en bovinos

En la actualidad el método de elección para la cuantificación de los niveles de T4 y T3 y rT3 totales, en bovinos y otras especies, es el Radioinmunoanálisis (RIA) (15,23,58).

Para la medición de las HT se deben tomar en cuenta múltiples factores, entre otros, el tamaño corporal, la edad, el balance energético negativo y el momento del ciclo reproductivo y de lactancia, el nivel de producción y las patologías primarias que pueden afectar directamente la glándula tiroidea (18,66,79). En general, las concentraciones hormonales en rumiantes pueden ser afectadas por factores ambientales. La temperatura, por ejemplo, afecta los niveles de tiroxina (88). Mixner *et al* (61), hallaron una tasa de secreción de tiroxina más alta en la primavera y más baja en el verano.

Los niveles de T4 en sangre fetal empiezan a aumentar hacia la mitad de la gestación, alcanzando hasta dos veces los niveles de la madre en la parte final de la misma, al mismo tiempo que se encuentra aumentada la capacidad de saturación de la TBG fetal (32).

Una investigación de Takahashi *et al* (79), sobre bocio endémico en terneros Holstein, mostró niveles de T3 y T4 significativamente más altos en los terneros sanos recién nacidos, en comparación con las vacas adultas, con los máximos al primer día de vida, y posterior disminución a lo largo de las siguientes cuatro semanas. Estos resultados son similares a los hallados por Morais y Pérez (62), quienes observaron valores elevados durante las primeras horas del nacimiento, seguidos de una disminución a las 72 horas. Este periodo de hiperactividad tiroidea posterior al nacimiento, se ha observado en mamíferos, incluyendo al hombre (64) y puede ser debido, entre otros factores, al cambio de temperatura sufrido por el feto al salir del claustro

materno, ya que precisamente uno de los principales efectos de estas hormonas es su poder calorígeno. Los niveles de T3 son bajos en el estado fetal y se incrementan hasta alcanzar los niveles de la madre al momento del nacimiento, probablemente, debido al aumento de la desyodinación periférica de la T4 (77).

El trabajo de Takahashi (79), demostró además, variaciones muy grandes en los niveles de T3 y T4 al momento del nacimiento, por lo cual consideró que los valores aislados de ambas hormonas, no eran un buen indicador diagnóstico, proponiendo en cambio, la utilización de la relación T4/T3 como una mejor alternativa diagnóstica del bocio endémico.

Contreras *et al* (18), en bovinos de la raza Holstein, hallaron valores promedio de 1.4 ± 0.43 nmol/l y 41.1 ± 11.6 nmol/l para T3 y T4, respectivamente, observando una diferencia significativa entre las vacas gestantes y las vacas en lactancia, con valores superiores para las segundas.

Las variables de índole nutricional también afectan los niveles de las HT. Mullei y Daniel (63), hallaron una asociación entre el balance energético negativo, la hipomagnesemia y la disminución en las concentraciones de T4 y T3. La deficiencia de yodo está asociada a la aparición de bocio, como consecuencia del déficit de hormonas tiroideas (74). Tiirats (83), encontró que las concentraciones plasmáticas de las HT, eran afectadas por la ingesta de energía y proteína. En el mismo sentido, Ekpe y Christopherson (25), observaron reducción en las concentraciones de T3 como consecuencia de un régimen de alimentación restringido. Martínez y Chongo (54), encontraron bajos niveles de T3 y T4 en vacas lecheras en pastoreo de gramíneas de baja calidad. Contreras *et al* (17), comprobaron disminución significativa en las concentraciones de T3, en vacas lecheras alimentadas con raciones deficientes en selenio.

Existe un número importante de estudios, que muestran la relación entre producción láctea y niveles de HT: Vanjonack y Johnson (88), observaron un incremento de tiroxina con el avance de la lactancia y de la gestación. Nixon *et al* (66), reportan resultados similares, con valores más bajos de T3 y T4 al inicio de la lactancia.

Akasha y Anderson (5), en un estudio llevado a cabo en vacas de leche, cabras, ovejas y cobayos, durante los primeros 21 días de lactancia, encontraron

que las concentraciones de T4 y T3, decrecieron con el avance de los días mencionados. Akasha *et al* (6), al medir HT y prolactina en suero sanguíneo y leche de bovinos, por radioinmunoanálisis, en etapa temprana, intermedia y tardía, observaron un incremento de tiroxina con el avance de la lactancia y la declinación de la producción láctea (50, 55 y 62 ng/ml), aunque no observaron variación para T3 y rT3.

En un estudio de Tiirats (83), realizado en tres razas lecheras, en el cual los animales se agruparon de acuerdo al estado de lactación, se hallaron valores promedio de 55.2 nmol/L, 1.78 nmol/L y 0.25 nmol/L, para T4, T3 y rT3, respectivamente, con valores significativamente más altos de T4 y T3 en los estadios avanzados de lactación e igual tendencia en el caso de rT3, lo cual se ha interpretado, como uno de los mecanismos utilizados por los bovinos, para reducir la demanda metabólica.

Bitman *et al* (10), comparando el comportamiento de los niveles de tiroxina y de triyodotironina durante la gestación, entre ganado lechero seleccionado para alta y baja producción, hallaron niveles significativamente más altos de T4, en los animales seleccionados para baja producción (67.84 ng/ml vs. 59.18 ng/ml). De lo anterior, estos autores afirman que la mayor concentración de tiroxina en las novillas preñadas de menor habilidad productiva, sugiere una relación negativa entre tiroxina y potencial de producción láctea, lo cual es coherente con la tesis del ahorro metabólico propuesta por Tiirats (83). Esta misma correlación negativa entre producción de leche y concentración plasmática de tiroxina ha sido observada por otros investigadores (29,88,93).

Hopkins *et al* (35), sugirieron que concentraciones de T4 por debajo de 20 ng/ml eran indicativas de hipotiroidismo y además encontraron que los niveles de TSH se mantuvieron inalterados hasta cuando se llegó a dicha cifra.

Conclusiones y perspectivas

Es evidente el gran interés que ha despertado y despierta, en el ámbito mundial, la investigación acerca de las acciones que ejercen las HT sobre la glándula mamaria y los órganos reproductivos en ganado bovino. No obstante, el número de trabajos en glándula mamaria supera notablemente a los segundos. Varias causas pueden explicar este fenómeno. Una primera,

aunque no la más importante, sería el interés práctico y económico, que tiene la producción de leche. Pero posiblemente la más importante, esté referida a las características de la lactancia, las cuales permiten una mayor facilidad de intervención y evaluación de resultados a corto plazo. Muchas de estas investigaciones, sobre todo en los comienzos, abordan aspectos meramente productivos, describiendo asociaciones o correlaciones entre los niveles de las HT y el momento de la lactancia o el nivel de producción, pero sin profundizar en los mecanismos subyacentes. El enfoque experimental de estos trabajos, ha implicado la supresión o el suministro de las HT, solas o en combinación con otros tratamientos.

Quizás la conclusión más importante de la primera fase de la investigación sobre las acciones de las HT en la glándula mamaria, sea la referida a la correlación negativa que existe entre la producción láctea y la concentración plasmática de las hormonas tiroideas, punto en el cual coinciden múltiples trabajos.

Adicionalmente, y también producto de esta primera fase, situada especialmente alrededor de las décadas de los 60 y 70, del siglo pasado, ha quedado bien establecido el concepto del estado hipotiroideo de los animales lactantes, como un mecanismo protector que disminuye las demandas metabólicas sistémicas, pero que se acompaña de un estado eutiroideo en la glándula mamaria. Este fenómeno fue ratificado especialmente con el descubrimiento de las enzimas desyodinasas, y corroborado con los estudios de biología molecular, que han identificado hasta el momento, diferentes mRNA que codifican para varias de estas enzimas.

En la mayoría de trabajos consultados en la presente revisión, se pudo observar una gran coincidencia en las concentraciones plasmáticas normales de las HT, medidas por RIA.

En el aspecto reproductivo, sólo en la segunda mitad de la década de los 70, en el siglo XX, con el trabajo de Channing *et al* (16), se descubren las acciones directas de las HT sobre las células ováricas y se supera el concepto de las acciones meramente permisivas, de dichas hormonas sobre la reproducción, el cual se conocía desde el descubrimiento mismo de los efectos que tienen las HT sobre el metabolismo basal. La mayoría de trabajos de campo sobre la relación que existe entre las HT y la reproducción, se han llevado a cabo en ganado de aptitud cárnica, mediante

manipulaciones que generan estados hipo o hipertiroideos, buscando en el primer caso, mejorar las ganancias de peso. Por su parte, la investigación in vitro se ha centrado en la manipulación de células de la teca y de la granulosa, con el fin de evaluar la producción de los esteroides gonadales.

Los últimos avances en biología molecular, al dilucidar la química de los receptores de las HT, lo mismo que sus mecanismos de acción y vías de señalización, prometen facilitar la comprensión de muchas de sus acciones con miras a ser aplicadas a los campos de la clínica y la producción, con una especial utilidad en el reto que implican las acciones

disruptivas que ejercen varias sustancias químicas sobre las HT. Dentro de estos últimos avances sobresalen además, las evidencias sobre las acciones no genómicas de las HT, y lo que ello puede implicar sobre múltiples funciones orgánicas aún no comprendidas.

Finalmente, es bueno hacer mención de la ratificación que hacen varios de los trabajos aquí consultados, sobre la importancia que tiene la nutrición en la conservación del estado eutiroideo, y los beneficios que se derivan de la implementación de correctivos sencillos y de bajo costo relativo en este aspecto.

Summary

Thyroid hormones in reproduction and lactation of milk cattle

Besides the interest on the actions that exert the thyroid hormones (TH) on the maintenance of basal metabolism and on the functions of organs in mammals and nonmammals, they are of particular importance in the physiology of reproduction and lactation in milk cattle. Although the review tries to emphasize on reproductive aspects and lactation, it collects in addition, updated and inescapable information, regarding TH synthesis, molecular bases of their action mechanisms, metabolism and excretion, and some data about the actions exerted in other systems. Within the main conclusions, it is remarkable, the negative correlation between milk production and blood concentration of TH, point in which agree multiple works. It is important the elucidation regarding the concept of hypothyroid state of nursing animals, as a protective mechanism that diminishes the systemic metabolic demands, accompanied by a euthyroid state on the mammary gland. In the reproductive aspect, this article reviews the discoveries of TH direct actions on the ovarian cells, surpassing the concept of their merely permissive actions. Latest advances in molecular biology, when explain the chemistry of TH receptors, its mechanisms of action and signaling routes, promise to facilitate the understanding of many of their actions to be applied to the fields of clinic and production. This article also reviews some evidences on the TH nongenomic actions. Finally, several works support the importance of nutrition, in order to hold the euthyroid state.

Key words: *lactation, thyroid hormones, thyroxine, reproduction.*

Referencias

1. Aceves C. Thyroid hormones profile in dairy cattle acclimated to cold or hot environmental temperatures. *Acta Endocrinol* 1987; 114: 201-207.
2. Aceves C, Pineda O, Ramírez I, Navarro de la L, Valverde C. Mammary type I deiodinase is dependent on the suckling stimulus: differential role of norepinephrine and prolactin. *Endocrinology* 1999; 140: 2948-2953.
3. Aceves C, Ruiz A, Romero C, Valverde C. Homeorhesis during early lactation. Euthyroid sick-like syndrome in lactating cows. *Acta endocrinol* 1985; 110: 505-509.
4. Aceves C, Valverde C. Type 1, 5'-monodeiodinase activity in the lactating mammary gland. *Endocrinology* 1989; 124: 2818-2820.
5. Akasha M, Anderson RR. Thyroxine and triiodothyronine in milk of cows, goats, sheep, and guinea pigs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984; 177: 360-371.
6. Akasha M, Anderson RR, Eilersieck M, Nixon DA. Concentration of thyroid hormones and prolactin in dairy cattle serum and milk at three stages of lactation. *J Dairy Sci* 1987; 70:271-276.

7. Akhtar N, Kayani SA, Ahmad MM, Shahab M. Insecticide-induced changes in secretory activity of the thyroid gland in Rats. *J Appl Toxicol* 1996; 16: 397-400.
8. Angel RC, Botta JA, Farias RN. High affinity L-triiodothyronine binding to right side-out and inside-out vesicles from rat and human erythrocyte membrane. *J Biol Chem* 1989; 264: 19143-19146.
9. Ben-David M, Dickstein S, Sulman FG. Role of the thyroid in hypothalamic lactation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 121: 873-876. En: Knobil E, Neill JD. *The Physiology of Reproduction*. Vol. 2. 2nd ed., Chapter 57, New York: Raven Press; 1994. p. 1803
10. Bitman J, Tao H, Akers RM. Triiodothyronine and thyroxine during gestation in dairy cattle selected for high and low milk production. *J Dairy Sci* 1984; 67:2614-2619.
11. Botta J, De Mendoza D, Moreno RD, Farias RN. High affinity L-triiodothyronine binding sites on washed erythrocyte membrane. *J Biol Chem* 1983; 258: 6690-6692.
12. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994; 331: 847-853.
13. Capuco AV, Kahl S, Jack W, Bishop JO, Wallace H. Prolactin and growth hormone stimulation of lactating in mice requires thyroid hormones. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 221: 345-351. En: Capuco AV, Wood DL, Elsasser TH, Kahl S, Erdman RA. Effect of somatotropin on thyroid hormones and cytokines in lactating dairy cows during ad libitum and restricted feed intake. *J Dairy Sci* 2001; 84: 2430-2439.
14. Capuco AV, Keys JE, Smith JJ. Somatotrophin increases thyroxine-5'-monodeiodinase activity in lactating mammary tissue of the cow. *J Endocrinol* 1989; 121: 205-211.
15. Capuco AV, Wood DL, Elsasser TH, Kahl S, Erdman RA. Effect of somatotropin on thyroid hormones and cytokines in lactating dairy cows during ad libitum and restricted feed intake. *J Dairy Sci* 2001; 84: 2430-2439.
16. Channing CP, Tsai V, Sachs D. Role of insulin, thyroxine, and cortisol in luteinization of granulosa cells grown in chemically defined media. *Biol Reprod* 1976; 15: 235-247.
17. Contreras PA, Matamoros R, Monroy R, Kruze J, Leyan V *et al*. Effects of selenium deficient diet in blood values of T3 and T4 in cows. *Comp Clin Pathol* 2002; 11: 65-70.
18. Contreras PA, Wittwer, F, Ruiz V, Robles A, Böhmwald H. Valores sanguíneos de triyodotironina y tiroxina y vacas Frisón Negro a pastoreo. *Arch Med Vet* 1999. 31: 205-210.
19. Cunningham JG. *Fisiología Veterinaria*. 3rd ed. Madrid: Elsevier Saunders; 2003.
20. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormones. *Thyroid* 1996; 6: 497-504.
21. Davis PJ, Shih A, Lin H-Y, Martino LJ, Davis FB. Thyroxine promotes association of mitogen-activated protein kinase and nuclear thyroid hormone receptor (TR) and causes serine phosphorylation of TR. *J Biol Chem* 2000; 275: 38032-38039.
22. Davis SR, Collier RJ, McNamara JP, Head HH, Croom WJ *et al*. Effects of thyroxine and growth hormone treatment of dairy cows on mammary uptake of glucose, oxygen and other milk fat precursors. *J Anim Sci* 1988; 66: 80-89.
23. De Moraes GV, Vera Avila HR, Lewis AW, Koch JW, Neuendorff DA *et al*. Influence of hypo and hyperthyroidism on ovarian function in Brahman cows. *J Anim Sci* 1998; 76: 871 – 879.
24. Duncan Bassett JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 213: 1-11
25. Ekpe ED, Christopherson RJ. Metabolic and endocrine responses to cold and feed restriction in ruminants. *Can J Anim Sci* 2000; 80: 87 – 95.
26. Fugassa E, Palmero S, Gallo G. Triiodothyronine decreases the production of androgen-binding protein by rat Sertoli cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 147:241-247.
27. Grunfeld C, Sherman B, Cavaliere RR. The acute effects of human growth hormone administration on thyroid function in normal men. *J Clin Endocrinol Metabol* 1988; 67: 111-1114.
28. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 10th ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2001.
29. Hart IC, Bines JA, Morant SV. Endocrine control of energy metabolism in the cow. Correlations of hormones and metabolites in high and low yielding cows for stage of lactation. *J Dairy Sci* 1979; 62:270.
30. Hayashi M, Maruo T, Matsuo H, Mochizuki M. The biocellular effect of thyroid hormone on functional differentiation of porcine granulosa cells in culture. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1985; 61: 1189-1196. En: Spicer LJ, Alonso J, Chamberlain CS. Effects of thyroid hormones on bovine granulosa and thecal cell function in vitro: dependence on insulin and gonadotropins. *J Dairy Sci* 2001; 84: 1069-1076.
31. Heitzman RJ, Mallison CB. Comparison of the thyroxine levels in the plasma of healthy starved and acetoanemic dairy cows. *Res Vet Sci* 1972; 13: 591-595.
32. Hernández MV, Kevin ME, Reineke EP, Oxender WD, Hafs HD. Thyroid function in the prenatal and neonatal bovine. *J Anim Sci* 1972; 34: 780-785.
33. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr* 2002; 132: 1951-1955.
34. Hindery GA, Turner CW. Effect of administration of L-thyroxine 25 and 50% above secretion rate on lactating cows. *J Dairy Sci* 1965; 48:596-601. En: Knobil E, Neill JD. *The Physiology of Reproduction*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1994. p.1083

35. Hopkins PS, Wallace ALC, Thorburn GD. Thyrotropin concentration in the plasma of cattle, sheep and foetal lambs as measured by radioimmunoassay. *J Endocrinol* 1975; 64: 371-387.
36. Incerpi S, De Vito Paolo, Luly P, Spagnuolo S, Leoni S. Short-term effects of thyroid hormones and 3,5-diiodothyronine on membrane transport systems in chick embryo hepatocytes. *Endocrinol* 2002; 143:1660-1668.
37. Jack LJW, Khal S, St. Germain DL, Capuco AV. Tissue distribution and regulation of 5'-deiodinase processes in lactating rats. *J Endocrinol* 1994; 142:205-215.
38. Kahl S, Bitman J, Capuco AV, Keys JE. Effect of lactational intensity on extrathyroidal 5'-deiodinase activity in rats. *J Dairy Sci* 1991; 74: 811-818.
39. Kahl S, Capuco AV, Binelli M, Vanderkooi WK, Tucker HA *et al.* Comparison of growth hormone-releasing factor and somatotropina: thyroid status of lactating, primiparous cows. *J Dairy Sci* 1995; 78:2150-2158.
40. Kahl S, Capuco AV, Bitman J. Serum concentrations of thyroid hormones and extrathyroidal thyroxine-5'-monodeiodinase activity during lactation in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987; 184: 144-150.
41. Kahl S, Jack LJW y Capuco AV. Characterization of thyroxine-5'-deiodinase in mammary tissues of the cow, sow and rat. *Livest Prod Sci* 1993; 35:177-178.
42. Kennedy PM, Younh BA, Christopherson RJ. Studies on the relationship between thyroid function, cold acclimation and retention time of digesta in sheep. *J Anim Sci* 1977; 45:1084-1090.
43. Khörle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 151:103-119.
44. Knobil E, Neill JD. *The Physiology of Reproduction*. 2nd ed. New York: Rasven Press, 1994. p. 1371
45. Knobil E, Neill JD. *The Physiology of Reproduction*. 2nd ed. New York: Rasven Press, 1994. p. 1083
46. Kraicer J, Lussier B, Moor BC, Cowan JS. Failure of growth hormone (GH) to feed back at level of pituitary to alter the response of the somatotrophs to GH releasing factor. *Endocrinology* 1988; 122:1511-1514.
47. Lazar MA. Thyroid hormones receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr Rev* 1993; 14: 184-193.
48. Leonard JL, Visser TJ. Biochemistry of deiodination. En: Hennemann G. *Thyroid hormone metabolism*. New York: Marcel Decker; 1986. pp 186-229
49. Lin HY, Davis FB, Gordinier JK, Martino LJ, Davis PJ. Thyroid hormone induces activation of mitogen-activated protein kinase in cultured cells. *Am J Physiol* 1999; 276: 1014-1024
50. Lodish H, Berk A, Zipursky S, Matsudaira P, Baltimore D, *et al.* *Biología Celular y Molecular*. 4th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2002.
51. Loos U, Raptis S, Birk J, Escobar F, Meyer G, *et al.* TSH stimulated radioiodine turnover and release of T4 and T3 in vivo by somatostatin. *Metabolism* 1978; suppl. 1: 1269-1273.
52. Lorscheider F, Reineke EP. The influence of lactational intensity and exogenous prolactin on serum thyroxine levels in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 138: 116-1118.
53. Lyons G. Endocrine disrupting pesticidas. *Pesticides News* 1999; 46: 16-19.
54. Martínez Y, Chongo B. Una nota acerca de las concentraciones de tiroxina (T₄) y triiodotironina (T₃) en vacas lecheras en pastoreo de gramineas de baja calidad. *Rev cubana Cienc Agric* 2001; 35: 383-385.
55. Maruo T, Hayashi M, Matsuo H, Yamamoto T, Okada H, *et al.* The role of thyroid hormones as a biological amplifier of the actions of follicle-stimulating hormone in functional differentiation of cultured porcine granulosa cells. *Endocrinology* 1987; 121: 1233-1241.
56. Maruo T, Hiramatsu S, Otani T, Hayashi M, Mochizuki M. Increase in the expresión of thyroid hormone receptors in porcine granulosa cells in follicular maturation. *Acta Endocrinol* 1992; 127: 152-160.
57. McClean C, Laarveld B. Effect of somatotropin and protein supplement on thyroid function of dairy cattle. *Can J Anim Sci* 1991; 71: 1053 – 1061.
58. Meyer DJ, Harvey JW. *Veterinary Laboratory Medicine. Interpretation and diagnosis*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1998.
59. Michalkiewicz M, Suzuki M, Kato M. Evidence for a synergistic effect of somatostatina on vasoactive intestinal polypeptide-induced prolactin release in the rat: comparison with its effects on thyrotropin (TSH)-releasing hormone-stimulated TSH release. *Endocrinology* 1987; 121:371-377.
60. Miller JK, Swanson WA, Lyke WA, Moss BR, Byrne WF. Effects of thyroid status on digestive tract fill and flow rate of indigested residues in cattle. *J Dairy Sci* 1974; 57:193-197.
61. Mixner JP, Kramer DH, Szabo KT. Effects of breed, stage of lactation, and season of year on TSR of dairy cows as determined by the chemical thyroxine turnover method. *J Dairy Sci* 1962; 45: 99.
62. Morais M, Pérez H. Niveles de tiroxina y triiodotironina en vacas Holstein antes y después del parto y en sus crías. *Rev Salud Animal* 1988; 10: 323 – 327.
63. Mullei CM, Daniel RCW. The association of plasma magnesium concentration and thyroid gland activity in young calves. *J Vet Med* 1988; 35:516-521.
64. Nathanielsz PW. Thyroid function in fetus and newborn mammals. *Brit Med Bull* 1975; 31: 51-56.
65. Navarro L, Landa A, Valverde C, Aceves C. Mammary gland type I iodothyronine deiodinase is encoded by a short messenger ribonucleic acid. *Endocrinology* 1997; 138: 4248-4254.

66. Nixon DA, Akasha MA, Anderson RR. Free and total thyroid hormones in serum of Holstein cows. *J Dairy Sci* 1988; 71:1152-1160.
67. Ozawa M, Sato K, Han DC, Kawakami M, Tsushima T, *et al*. Effects of tumor necrosis factor-alpha/cachectin on thyroid hormone metabolism in mice. *Endocrinology* 1988; 123: 1461-1467.
68. Palmero S, de Marchis M, Gallo G, Fugassa E. Thyroid hormone affects the development of Sertoli cell function in the rat. *J Endocrinol* 1989; 123: 105-111.
69. Pezzi C, Accorsi PA, Vigo D, Govoni N, Galani R. 5'-deiodinase activity and circulating thyronines in lactating cows. *J Dairy Sci* 2003; 86:152-158.
70. Porter WP, Green SM, Debbink NL, Carlson I. Groundwater pesticides: interactive effects of low concentrations of carbamates aldicarb and methomyl and the triazine metribuzin on thyroxine and somatotropin levels in white rats. *J Toxicol Environ Health* 1993; 40:15-34.
71. Rawlings NC, Cook SJ, Waldbillig D. Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *J toxicol Environ Health Part A*. 1998; 54: 21-36.
72. Sasaki Y, Weekes TEC. Metabolic responses to cold. En: Milligan LP, Grovum WL, Dobson A. Control of digestion and metabolism in ruminants. Reston: Reston Publ. Co.; 1984. pp. 326-343.
73. Sato K, Satoh T, Shizume K, Ozawa M, Han DC, *et al*. Inhibition of ¹²⁵I organification and thyroid hormone release by interleukin-1, tumor necrosis factor-alpha, and interferon-gamma in human thyrocytes in suspension culture. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 70:1735-1743.
74. Seimiya Y, Oshima K, Itoh H, Ogasawara N, Matsukida Y *et al*. Epidemiological and pathological studies on congenital diffuse hyperplastic goiter in calves. *J Vet Med Sci* 1991; 53: 989-994.
75. Sinha N, Lal B, Singh TP. Pesticides induced changes in circulating thyroid hormones in the freshwater catfish *Clarias batrachus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C. Comparative Pharmacol Toxicol* 1991; 100: 107-110.
76. Spicer LJ, Alonso J, Chamberlain CS. Effects of thyroid hormones on bovine granulosa and thecal cell function in vitro: dependence on insulin and gonadotropins. *J Dairy Sci* 2001; 84: 1069-1076.
77. Strbak V, Tomsik F. Thyroid hormone levels in cow maternal and fetal sera during last trimester of pregnancy. *Endocrinol Exp* 1988; 22: 113-116.
78. Swanson EW, Miller JK. Restoration of normal lactation in hypothyroid cows. *J Dairy Sci* 1973; 56:92-97.
79. Takahashi K, Takahashi E, Ducusin RJ, Tanabe S, Uzuka Y, *et al*. Changes in serum thyroid hormone levels in newborn calves as a diagnostic index of goiter. *J Vet Med Sci* 2001; 62: 175-178.
80. Tang KT, Braverman LE, Devito WJ. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma modulate gene expression of type 1 5'-deiodinase, thyroid peroxidase, and thyroglobulin in FRTL-5 rat thyroid cells. *Endocrinology* 1995; 136: 881-888.
81. Thrift TA, Bernal AW, Lewis DA, Neuendorff DA, Willard CC, *et al*. Effects of induced hypothyroidism on weight gains, lactation, and reproductive performance of primiparous Brahman heifers. *J Anim Sci* 1999; 77: 1844 – 1850.
82. Thrift TA, Bernal AW, Lewis DA, Neuendorff DA, Willard CC, *et al*. Effects of induced hypothyroidism or hyperthyroidism on growth and reproductive performance of Brahman heifers. *J Anim Sci* 1999; 77: 1833 – 1843.
83. Tiirats T. Thyroxine, triiodothyronine and reverse-triiodothyronine concentrations in blood plasma in relation to lactational stage, milk yield, energy and dietary protein intake in Estonian dairy cows. *Acta Vet Scand* 1997; 38: 339-48.
84. Tucker HA. Symposium: Hormonal regulation of milk synthesis. Hormones, Mammary Growth and Lactation: a 41-year perspective. *J Dairy Sci* 2000; 83: 874-884.
85. Ulisse S, Jannini EA, Pepe M, de Matteis S, D'Armiento M. Thyroid hormone stimulates glucosa transport and GLUT1 mRNA in rat Sertoli cells. *Mol Cell Endocrinol* 1992; 87:131-137.
86. Valverde RC, Aceves C. Circulating thyronines and peripheral monodeiodination in lactating rats. *Endocrinology* 1989; 124:1340-1344.
87. van der Poll T, Romijn JA, Wiersinga WM, Samerwein HP. Tumor necrosis factor: A putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 71:1567-1572.
88. Vanjonack WJ, Johnson HD. Effects of moderate heat and milk yield on plasma thyroxine in cattle. *J Dairy Sci* 1975; 58:507-511.
89. Vonderhaar BK, Greco AE. Lobulo-alveolar development of mouse mammary glands is regulated by thyroid hormones. *Endocrinology* 1979; 104:409-418.
90. Wakim AN, Polizotto SL, Buffo MJ, Marrero MJ, Burholt DR. Thyroid hormones in follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril* 1993; 59:1187-1190.
91. Wakim AN, Polizotto SL, Burholt DR. Augmentation by thyroxine of human granulosa cells gonadotropin-induced steroidogenesis. *Hum Reprod* 1995; 10: 2845-2848.
92. Wakim AN, Polizotto SL, Burholt DR. Influence of thyroxine on human granulosa cell steroidogenesis in vitro. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12:274-277.
93. Walsh DS, Vesely JA, Mahadevan S. Relationship between milk production and circulating hormones in dairy cows. *J Dairy Sci* 1980; 63:290-294.
94. Weeke J, Christensen SE, Hansen AP, Laurberg P, Lundbaek K. Somatostatin and 24 h levels of serum TSH, T4, T3 and reverse T3 in normals, diabetics and

- patients treated for myxoedem. *Acta Endocrinol* 1980; 94:30-37.
95. Williams TC, Kelijman M, Crelin WC, Downs TR, Frohman LA. Differential effects of somatostatina (SRIH) and a SRIH analog, SMS 201-995, on the secretion of growth hormones and thyroid-stimulating hormone in man. *J Clin Endocrinol Metabol* 1988; 66: 39-45.
96. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001; 81: 1097- 1142.
97. Zhang SS, Carrillo AJ, Darling DS. Expression of multiple thyroid hormone receptor mRNAs in human oocytes, cumulus cells, and granulosa cells. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 555-562.