

Acciones fisiológicas de la prolactina y los andrógenos en la reproducción

Physiological actions of prolactin and androgens in reproduction

Jimena Soutelo, Gabriel Faraj

Servicio de Endocrinología, Hospital Churrucá-Visca, CABA, Argentina

E-mail: gafaraj@gmail.com

Resumen

El impacto de las hormonas sobre el eje reproductivo involucra múltiples órganos con acciones a nivel central y periférico. En el último tiempo se ha resaltado el impacto de la prolactina y los andrógenos sobre la reproducción. El objetivo de esta actualización es resaltar las acciones de la prolactina y los andrógenos sobre el eje reproductor femenino.

Palabras clave: prolactina, andrógenos, reproducción femenina.

Abstract

The impact of hormones on the reproductive axis involves multiple organs with actions at central and peripheral level. Recently, the impact of prolactin and androgens on reproduction has been highlighted. The purpose of this update is to highlight the actions of prolactin and androgens on the female reproductive axis.

Key words: prolactin, androgens, female reproduction.

PROLACTINA

Introducción

La prolactina es una hormona proteica involucrada en funciones endocrinas, reproductivas y conductas sexuales. Se han descrito más de 300 acciones biológicas, incluyendo función inmune, acciones en la osmorregulación y el desarrollo. Sin embargo, el rol fisiológico exacto de la prolactina en la reproducción y las funciones sexuales no ha sido completamente dilucidado.

La prolactina es secretada por los lactotropos del lóbulo anterior de la hipófisis y está controlada por múltiples factores. Al igual que otras hormonas, la concentración final circulante resulta de un exacto equilibrio entre los factores estimulantes, inhibidores, ambientales y su patrón de secreción, lo que involucra núcleos hipotalámicos, suprahipotalámicos y niveles superiores que requieren una función integrada. Presenta un patrón de secreción de 24 horas y este ritmo circadiano oscila con los periodos luz/oscuridad y sueño/vigilia (1).

El factor inhibitor más importante de la prolactina es la dopamina, que es secretada por 3 poblaciones neuronales hipotalámicas (periventriculares, tuberohipofisarias y tuberoinfundibulares). Los factores estimuladores más conocidos son el factor liberador de tirotrófina (TRH) y la oxitocina. Ambos factores, estimuladores e inhibidores, están a su vez influenciados por neuronas

del sistema nervioso central, como el VIP y también tienen crucial importancia en su secreción los periodos sueño/vigilia, luz/oscuridad y la actividad sexual.

Además el impacto de la prolactina no se limita a su acción directa, sino que se sabe que presenta acción indirecta a nivel central, regulando la conducta sexual, y también presenta acción a nivel endometrial y en la regulación del sistema inmune.

Efecto de la prolactina sobre el eje reproductivo

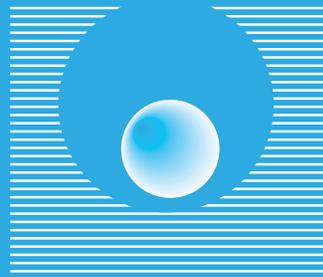
La prolactina está involucrada en la regulación de la función reproductiva fundamentalmente actuando sobre la secreción de gonadotrofinas, al producir una anovulación hipogonadotrófica que se postuló secundaria a la supresión directa de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) por la prolactina. Sin embargo, en ratas, muy pocas neuronas de GnRH expresan receptores de prolactina, lo que sugiere que esta ejerce sus acciones inhibitorias también en forma indirecta. Dado que las neuronas de GnRH son estimuladas por kisspeptinas (KP) que expresan receptores de prolactina se propone que el déficit de GnRH secundario a hiperprolactinemia se debe a la disminución del estímulo de kisspeptinas, que es actualmente considerado como el iniciador del proceso reproductivo (2).

Las KP son péptidos codificados por el Gen Kiss 1 y son fundamentales en la regulación de la secreción de GnRH; son un eslabón fundamental del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, al activar la secreción de GnRH para iniciar la pubertad y mantener la función reproductiva en el adulto. Actúa mediante un receptor GPR54 y se expresa en múltiples tejidos incluyendo páncreas, placenta, cerebro, hipófisis, riñón y testículo (3).

La hiperprolactinemia en ratones induce anovulación hipogonadotrófica con disminución de KP tanto en el núcleo arcuato como en el paraventricular, y la administración de KP intraperitoneal restaura la ciclicidad en la secreción de GnRH, gonadotrofinas y la ovulación (4). Por lo tanto, la prolactina tendría un efecto directo sobre el GnRH pero también, y tal vez más importante, un efecto indirecto vía inhibición de KP (**FIGURA 1**).

Prolactina y cuerpo lúteo

Un embarazo exitoso requiere de cambios fisiológicos en útero, ovarios, trompas y cuerpo lúteo. El objetivo primordial de estos cambios es evitar la degradación del



SAEGRE

**CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN ENDOCRINOLOGÍA
GINECOLÓGICA
Y REPRODUCTIVA**

CURSOS 2015

**NOA, CÓRDOBA,
BUENOS AIRES, BARILOCHE**

Secretaría: Viamonte 2660 6° "D" 49610290 / 3859
saegre@saegre.org.ar – congresosaegre@gmail.com

damssel

75
Gador
1940-2015

Drospirenona 3 mg
Ethinilestradiol 0.03 mg



El hallazgo anticonceptivo



Presentación:

Envases conteniendo 28 y 84 comprimidos recubiertos.

IOMA
Instituto de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Buenos Aires

- Confiabilidad y seguridad anticonceptiva¹
- Adecuado control del ciclo¹
- Disminuye o no modifica el peso corporal²
- Menor tensión mamaria²
- Menor retención de líquidos²
- Protege el hueso³
- Significativa mejora de todos los parámetros evaluados como indicadores de satisfacción sexual⁴

Referencias: 1. Huber J et al; Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone; Eur J Contracep Reprod Health Care 2000; 5: 25-34. 2. Foidart JM; Added benefits of drospirenone for compliance; Climateric 2005; 8: 28-34. 3. Paoletti AM et al; Short-term variations in bone remodeling markers of an oral contraception formulation containing 3 mg drospirenone plus 30 µg of ethinylestradiol: observational study in young postadolescent women; Contraception 2004; 70: 293-298. 4. Canuso S y col.; Prospective study on sexual behavior of women using 30 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive; Contraception 2005; 72: 19-23.



Gador
Al Cuidado de la Vida
<http://www.gador.com.ar>

Rubi[®]

VALERATO DE ESTRADIOL
DIENOGEST

Equilibradamente seguro

También aprobado para el tratamiento de la hemorragia menstrual abundante y/o prolongada en mujeres sin patología orgánica que escogen la anticoncepción oral.⁽⁷⁾

75
Gador
1940-2015

Anticonceptivo oral multifásico que libera estradiol, el mismo estrógeno que produce naturalmente la mujer.⁽¹⁾

- Alta eficacia anticonceptiva^{(2) (3)}
- Efecto favorable sobre el perfil lipídico⁽⁴⁾
- Menor impacto en parámetros hemostáticos⁽⁴⁾
- Menos volumen y días de sangrado^{(1) (5)}
- Adecuado control de ciclo⁽¹⁾
- Alto nivel de satisfacción⁽⁶⁾
- Mejora el bienestar físico y emocional⁽⁶⁾
- Baja incidencia de efectos adversos⁽⁶⁾



PRESENTACIÓN:

Envase con 28 comprimidos recubiertos, conteniendo Valerato de estradiol + Dienogest.

Calidad Gador

1) Ahrendt H, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/ dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. Contraception 2009, 80: 436-444. 2) Fruzzetta F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. Contraception 2010, 81: 8-15. 3) Hoy S, Scott L. Estradiol valerate/dienogest in oral contraception. Drugs 2009; 69: 1635-1646. 4) Parke S, et al. Metabolic effects of a new four-phasic oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. Obstet Gynecol 2008, 111: 125-135. 5) Fraser L, et al. A novel oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Int J Gynecol Obstet 2009, 107: 5183-5184. 6) Palacios S, et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a phase III trial. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2010, 149: 57-62. 7) Prospecto Rubi, GADOR S.A. Fecha última revisión: Oct-2012.



Gador 
Al Cuidado de la Vida
<http://www.gador.com.ar>

VACANTES LIMITADAS

BUENOS AIRES

A dictarse los terceros viernes de cada mes

8:30 a 17:30
Fundación Voto
Av. del Libertador 4681

COMIENZA 17/04/15

DIRECTORAS:

DRA. NORA MOSES
DRA. CECILIA FENILI
DRA. DORIS RODRÍGUEZ VIDAL

COORDINADORA:

DRA. FLORENCIA SALORT
DRA. GABRIELA KUNZI

CÓRDOBA

A dictarse los segundos sábados de cada mes

9:00 a 18:00
Salón Rojo. Graduados FCM. UNC.
Ciudad Universitaria

COMIENZA 11/04/15

DIRECTORES:

DR. NATALIO KUPERMAN
DRA. MÓNICA ÑAÑEZ
DRA. ADRIANA MONASTERO
DRA. CLAUDIA PEYRALLO

COORDINADORAS:

DRA. MARTINA CARRO
DRA. VIVANA MESCH

NOA (TUCUMÁN)

A dictarse los segundos sábados de cada mes

8:30 a 17:00
Colegio Médico de Tucumán
Las Piedras 496

COMIENZA 18/04/15

DIRECTORES:

DR. DAMIÁN BRANCA
DR. GABRIEL FARAJ
DRA. SUSANA PILNIK
DRA. FABIANA REINA

COORDINADORAS:

DRA. MARINA GELIN
DRA. BELÉN PÉREZ LANA
DRA. KARINA TOZZI

PATAGONIA BARILOCHE

A dictarse los segundos viernes de cada mes

8:45 a 17:00
Auditorio de OSDE filial Bariloche
French 137

COMIENZA 10/04/15

DIRECTORES:

DR. FABIÁN GÓMEZ GIGLIO
DRA. TERESA NOFAL
DRA. SUSANA KOPELMAN

COORDINADORAS:

DRA. MARIANA ANGELONI
DRA. VALERIA SELVETI
DRA. LORENA GIANNONI
DRA. NORMA BALSAMO

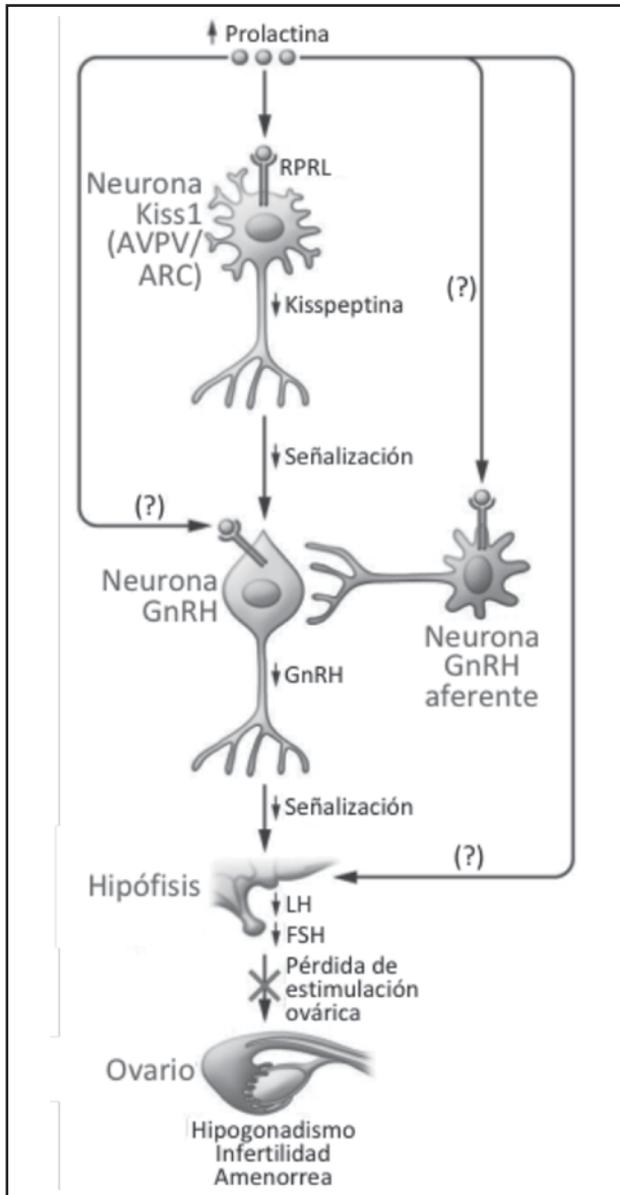


FIGURA 1. Mecanismo de la hiperprolactinemia inducido por el hipogonadismo. El aumento de prolactina produce una disminución en la expresión de neuronas Kiss mediada por receptores de prolactina. La supresión de kisspeptinas disminuye la liberación de GnRH y la secreción de LH y FSH, lo que produce hipogonadismo, infertilidad y amenorrea. LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante. Modificado de Kaiser UB. *Hyperprolactinemia and infertility. New insights. J Clin Invest.* 2012;122(10):3467-3468.

cuerpo lúteo y mantener la secreción de progesterona (1).

El receptor de prolactina en células de la granulosa preovulatoria regula la coordinación entre las células de la granulosa y los macrófagos foliculares en el proceso ovulatorio. En humanos, la vida del cuerpo lúteo es suficiente para permitir el movimiento del embrión a través de las trompas hacia el útero, la implantación y la invasión temprana del endometrio. En situaciones normales,

la regresión del cuerpo lúteo se produce justo antes de que la placenta en desarrollo produzca suficiente progesterona para mantener el embarazo.

En humanos, tanto la hipo como la hiperprolactinemia pueden causar déficit de cuerpo lúteo, dado que la prolactina tiene un efecto directo en la esteroidogénesis (5) y este efecto es dosis-dependiente (menores a 100 ng/ml estimulan y dosis mayores inhiben la producción de progesterona). La prolactina inhibe el catabolismo del cuerpo lúteo y es responsable del mantenimiento de receptores para estrógenos y hormona luteinizante (1). Además contribuye significativamente en la formación y supervivencia del cuerpo lúteo temprano, actuando como un potente factor antiapoptótico en células de la granulosa (6). Las alteraciones en el ritmo de secreción de prolactina podrían influir negativamente en la concepción y embarazo temprano.

Prolactina y conducta sexual

El orgasmo y la relación sexual en la mujer producen un aumento prolongado en la secreción de prolactina, cuya importancia y significado hasta hace poco se desconocía. Se produce un primer pico inmediatamente luego de la relación (que llega al 300%) y luego otro pico adicional al día siguiente. Este segundo pico sería para mantener la estructura y función del cuerpo lúteo, asegurando la producción de progesterona ante la posibilidad de un embarazo, y sería beneficioso para la decidualización e implantación (7). El aumento de prolactina produce una disminución del tono dopaminérgico en áreas hipotalámicas y en zonas mesolímbocorticales, nigroestriadas, y otras áreas diencefálicas cerebrales que están involucradas en la conducta sexual (FIGURA 2). El aumento de prolactina posorgasmo sería un reflejo neuroendocrino reproductivo que optimiza la fertilidad y la concepción (1). Por otro lado, la hiperprolactinemia crónica produce inhibición sobre el apetito sexual, como se observa en el embarazo y la lactancia. Todo esto resalta la importancia del patrón rítmico de la secreción de prolactina en la fertilidad (FIGURA 3).

Implantación

La prolactina tiene un rol importante tanto en la implantación como en la placentación presentando una acción paracrina en la implantación embrionaria. En el endometrio humano, receptores para prolactina se localizan en el epitelio glandular, en células del estroma y en la decidua temprana. La progesterona estimula la aparición de receptores para prolactina cuando las células estromales se transforman en deciduales y la prolactina es crucial para la iniciación y el mantenimiento de la decidualización. La disminución de la prolactina endometrial durante la ventana de implantación está involucrada

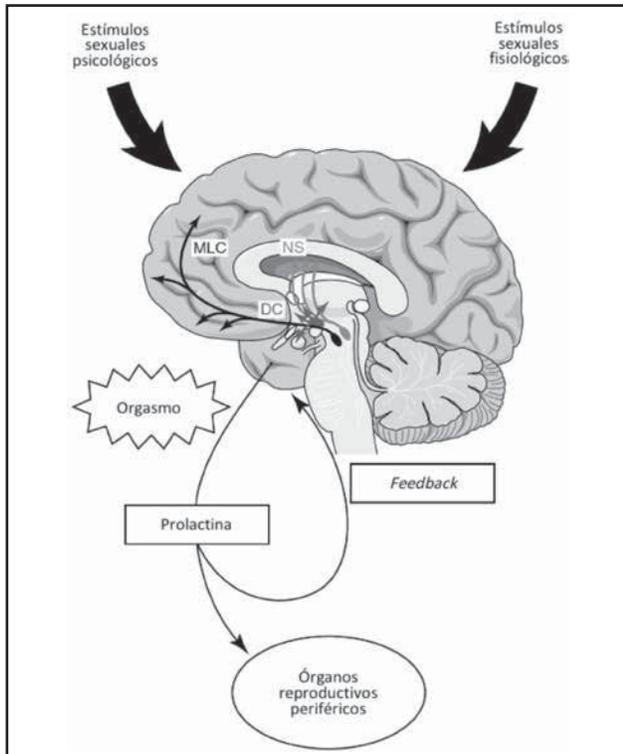


FIGURA 2. Modelo teórico del impacto de la secreción de prolactina posorgasmo. La prolactina tiene influencia en órganos reproductivos periféricos y en el *feedback* del sistema dopaminérgico. En el sistema nervioso central tiene un rol importante en la regulación de la conducta sexual. MLC: neuronas mesolímbicas; NS: neuronas nigroestriadas; DC: neuronas diencefálicas. Modificado de *Orgasm induced prolactin secretion: Feedback control or sexual drive? Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2002;26:31-44.

en fallas reproductivas. La expresión y secreción local de prolactina persiste durante todo el embarazo y además del rol hormonal, la prolactina presenta efecto inmunomodulador en el embarazo actuando como citoquina regulando la respuesta linfocítica. La prolactina tiene efectos en el sistema inmune potenciando el crecimiento de células T y este efecto está mediado por los receptores para prolactina en linfocitos. Por lo tanto, esta última ejerce un efecto en los mecanismos inmunológicos involucrados en el ciclo menstrual, la implantación y el embarazo temprano.

ANDRÓGENOS

Introducción

Las hormonas esteroideas presentan funciones en el desarrollo, crecimiento y reproducción. Si bien las funciones fisiológicas de los andrógenos son conocidas en el hombre, en la mujer, su acción parece tomar relevancia cuando se trata de excesos o deficiencia. La finalidad de esta revisión es repasar las funciones fisiológicas de los andrógenos en el área reproductiva.

Los andrógenos son compuestos esteroideos derivados del androstano. Dentro de C-19 esteroideos se encuentran la androstenediona, dehidroepiandrosterona,

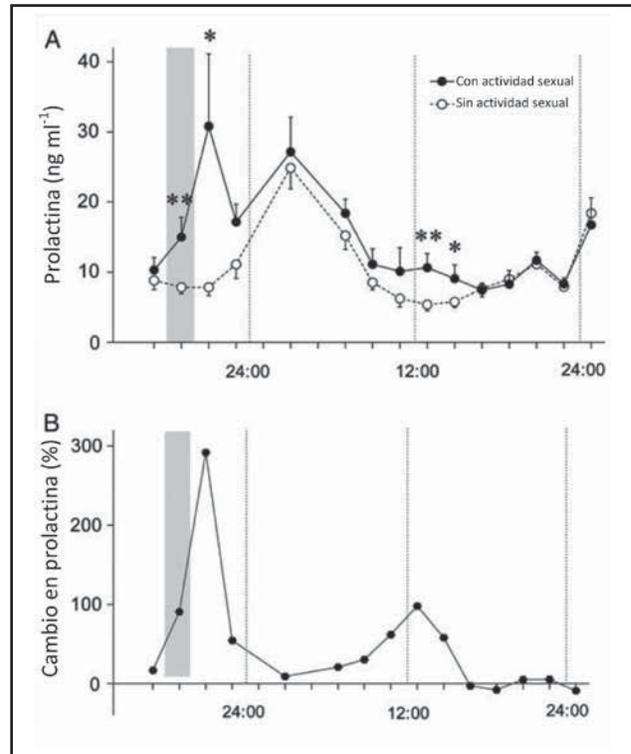


FIGURA 3. Ritmo de secreción de prolactina poscontacto sexual en mujeres. A) Concentraciones de prolactina poscontacto sexual (círculo relleno) y controles (círculo vacío). B) Porcentaje de cambios en la concentración de prolactina luego de un contacto sexual. Modificado de *Tillmann HC, et al. Prolactin secretory rhythm in women: Immediate and long term alterations after sexual contact. Human Reprod.* 2012; 0(0):1-5.

sulfato de dehidroepiandrosterona, testosterona y dihidrotestosterona, que a través de la acción de las enzimas citocromo P450 y de las 3β/17β hidroxisteroide deshidrogenasa son formadas a partir del colesterol. Tanto la testosterona como la dihidrotestosterona actúan sobre su receptor, mientras que la androstenediona, la epiandrosterona y su sulfato no tienen receptores, son biológicamente inertes, por lo que también reciben el nombre de “preandrógenos”, actuando como precursores para la formación de testosterona vía androstenediona (8).

La mayor parte de la producción de andrógenos en las mujeres en edad reproductiva surge de la corteza suprarrenal y las células de la teca y estroma ovárico. La adrenocorticotrofina regula la producción adrenal de precursores de andrógenos, mientras que la hormona luteinizante regula la producción ovárica de andrógenos. Los precursores dehidroepiandrosterona y androstenediona son producidos por los ovarios y la adrenal, la cual produce la mayor concentración de dehidroepiandrosterona (80%) y su sulfato (>90%). Un tercio de la producción de testosterona se efectúa en el ovario, el resto se explica por la conversión de androstenediona en sitios periféricos o extragonadales, incluyendo el tejido

adiposo y piel. La dihidrotestosterona se origina en el tejido blanco (8).

Los andrógenos tienen importantes funciones biológicas en la mujer joven; en forma directa, actúan a través de los receptores de andrógenos en tejidos, tales como hueso, fibroblastos de la piel, folículo piloso y glándulas sebáceas, e indirectamente a través de la aromatización de la testosterona en estrógeno en tejidos, como los ovarios, hueso, cerebro, cardiovascular y tejido adiposo (9).

Por último debemos recordar que los niveles de andrógenos en la mujer exhiben cambios cíclicos, con un pico en mitad del ciclo (**FIGURA 4**).

Acciones de los andrógenos sobre el ovario

Mientras que el exceso de andrógenos aumenta el desarrollo folicular y favorece la formación disfuncional de folículos antrales presentes en el síndrome de ovario poliquístico, los niveles bajos de andrógenos pueden estar asociados con anomalías del crecimiento folicular, disminución de la reserva funcional ovárica e insuficiencia ovárica primaria. Tanto el exceso como la disminución de andrógenos afectan negativamente la fertilidad femenina.

Como se mencionó anteriormente, los andrógenos actúan sobre su receptor (RA). Tanto la proteína como el ARN mensajero del RA se han detectado en el ovario de diversas especies, tales como roedores, ovejas, monas y los seres humanos. Y aunque la mayoría de estos estudios han indicado que la expresión RA predomina en la célula de la granulosa, también se ha hallado la expresión de RA en células de la teca y del estroma (10, 11).

En oocitos, la expresión RA exhibe un perfil

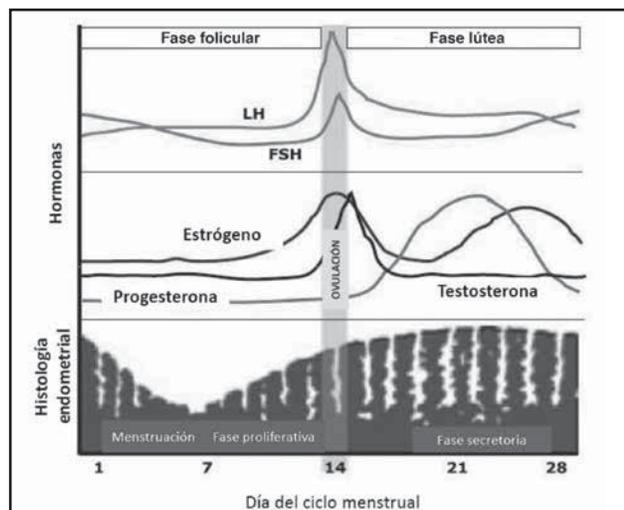


FIGURA 4. Cambios de los niveles hormonales y de la histología endometrial durante el ciclo menstrual. Traducido al español de Cloke B, Christian M. *The role of androgens and the androgen receptor in cycling endometrium.* Mol Cell Endocr. 2012;358:166-175.

evolutivo que es expresado altamente en anfibios y moderadamente en roedores, poco en los rumiantes y casi ausente en monas y humanos (12).

Estudios in vivo en diferentes especies han revelado que los andrógenos (testosterona o dihidrotestosterona) regulan en forma directa el crecimiento de los folículos preantrales, previenen la atresia folicular y también favorecerían la formación de folículos antrales.

Asimismo, se ha propuesto que los andrógenos desempeñarían un papel en el reclutamiento de folículos primordiales y en el proceso de ovulación (12). Estas acciones podrían realizarse a través de acciones directas como en forma indirecta amplificando la acción de factor de crecimiento insulínico-1 y de la hormona foliculoestimulante (12,13).

En los folículos primordiales, los andrógenos a través de su receptor y a su vez del elemento respondedor de andrógenos, estimulan en forma genómica la expresión de Kit ligando y por vía no genómica estimulan la vía PI3K/AKT modulando FOXO3 y GDF9 favoreciendo el reclutamiento.

En los folículos preantrales, los andrógenos por su acción genómica y no genómica estimulan la expresión de una proteína denominada *paraxin*, inducen la expresión de un micro-ARN (miR-125 ter) en las células de la granulosa, que contribuyen a la supervivencia folicular mediante la inhibición de proteínas proapoptóticas y, por lo tanto, previenen la atresia folicular.

En la célula de la granulosa periovulatoria, los andrógenos a través de acciones genómicas pueden inducir la expresión de genes Cox2 y AREG y por ello, influir en el proceso de la ovulación.

Además los andrógenos aumentarían la expresión del receptor para hormona foliculoestimulante y los niveles intracelulares de AMPc mejorando la sensibilidad de los folículos preantrales hacia las acciones de la hormona foliculoestimulante. Por otra parte, los andrógenos estimulan la expresión de enzimas esteroideogénicas claves, como la aromatas (P450arom) y P450, enzima de escisión de la cadena lateral (P450sc), mecanismo mediado por un receptor nuclear huérfano, el receptor homólogo de hígado 1 (LRH1). Asimismo, los andrógenos sirven como un precursor de la síntesis de estradiol. Todas estas acciones promoverían el crecimiento del folículo preantral y la transición a la etapa antral (12,13).

Esta evidencia pone de manifiesto que los andrógenos son necesarios para un correcto desarrollo folicular. Se necesitan más estudios para establecer estas acciones en las diferentes especies.

Y si bien no hay estudios in vivo con andrógenos activos en mujeres, son numerosos los reportes del uso de precursores como la dehidroepiandrosterona en mujeres infértiles con una reserva ovárica disminuida (14-16).

Acciones de los andrógenos sobre el endometrio

Los andrógenos en el endometrio parecen tener un papel importante, es de notar que los animales *knockout* para el RA presentan útero más pequeño, una respuesta disminuida al estímulo de gonadotrofinas, menor número de crías y anomalías placentarias (17).

La expresión temporoespacial de los RA parece estar en espejo con los receptores para progesterona en el endometrio humano; su concentración es elevada en la fase proliferativa y casi nula en la fase secretora, es más, se ha demostrado que los estrógenos estimulan el ARNm de los RA, mientras que la progesterona lo disminuye (17).

Asimismo se ha observado que el endometrio expresa enzimas clave de la esteroideogénesis como la 3 β -HSD y la 5 α -reductasa para favorecer la conversión a testosterona (17).

Los andrógenos ejercen un efecto antiproliferativo sobre el endometrio, inhibiendo el crecimiento celular. En animales *knockout* para el RA se observó una marcada proliferación del endometrio (18).

CONCLUSIÓN

Tanto la prolactina como los andrógenos en concentraciones patológicas son considerados perjudiciales para la mujer, pero en niveles fisiológicos son esenciales. Aún queda mucho por dilucidar, conocer las funciones de estas hormonas nos permitirá llegar a un mejor tratamiento en la salud reproductiva.

Referencias

1. Egli M, Leeners B, Tillmann H, Kruger C. Prolactin secretion patterns: basic mechanism and clinical implications for reproduction. *Reproduction*. 2010;140:643-654.
2. Sonigo C, Bouilly J, Carré N, Tolle V, Caraty A, Tello J, Simony FG, Millar R, Young J, Binart N. Hyperprolactinemia induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3791-3795.
3. Calé J, Zalazar C, Faraj G. Kisspeptinas. Las protagonistas del eje gonadal. *Revista Saegre*. 2011;XVIII(3):5-12.
4. Kaiser UB. Hyperprolactinemia and infertility: New insights. *J Clin Invest*. 2012;22(10):3467-3468.
5. Vlahos NP, Bugg EM, Shambloott MJ, Phelps JY, Gearhart JD, Zacur HA. Prolactin receptor gene expression and immunolocalization of the prolactin receptor in human luteinized granulosa cell. *Molecular Human Reproduction*. 2001;7:1033-1038.
6. Perks CM, Newcomb PV, Grohmann M, Wright RJ, Mason HD, Holly JM. Prolactin acts as a potent survival factor against C2 ceramide induced apoptosis in human granulosa cells. *Human Reproduction*. 2003;18:2672-2677.
7. Tillmann HC, Leeners B, Naegeli E, Schmidlin S, Schedlowski M, Hartmann U, Egli M. Prolactin secretory rhythm in women: immediate and long term alterations after sexual contact. *Human Reproduction*. 2012;0(0):1-5.
8. Davison SL, Bell R. Androgen Physiology. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2006;24(2):71-77.
9. Kalantaridou SN, Calis KA. Testosterone Therapy in Premenopausal Women. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2006;24(2):106-113.
10. Lenie S, Smits J. Functional AR signaling is evident in an in vitro mouse follicle culture bioassay that encompasses most stages of folliculogenesis. *Biology of Reproduction*. 2009;80(4):685-695.
11. McEwan J, McGuinness D, Hay CW, Millar RP, Saunders PTK, Fraser HM. Identification of androgen receptor phosphorylation in the primate ovary in vivo. *Reproduction*. 2010;140(1):93-104.
12. Garcia Gervásio C, Picinin Bernuci M, Silva-de-Sá MF, Japur de Sá Rosa-e-Silva AC. The Role of Androgen Hormones in Early Follicular Development. *ISRN Obstetrics and Gynecology Volume 2014*, Article ID 818010, 11 pages. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/818010>.
13. Prizant H, Gleicher N, Sen A. Androgen actions in the ovary: balance is key. *Journal of Endocrinology*. 2014;222:R141-R151.
14. Ford JH. Reduced quality and accelerated follicle loss with female reproductive aging - does decline in theca dehydroepiandrosterone (DHEA) underlie the problem? *Journal of Biomedical Science*. 2013;20:93. Disponible en: <http://www.jbiomedsci.com/content/20/1/93>.
15. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ, Barad DB. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Human Reproduction*. 2013;28(4):1084-1091.
16. Jirge PR, Chougule SM, Gavali VG, Bhomkar DA. Impact of dehydroepiandrosterone on clinical outcome in poor responders: A pilot study in women undergoing *in vitro* fertilization, using Bologna criteria. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2014;7(3):175-180.
17. Cloke B, Christian M. The role of androgens and the androgen receptor in cycling endometrium. *Mol Cell Endocr*. 2012;358:166-175.
18. McGrath M, LeeLM, Hankinson SE, Kraft P, Hunter DJ, Buring J, De Vivo I. Androgen receptor polymorphisms and endometrial cancer risk. *Int J Cancer*. 2006;118:1261-1268.