

Influencia de un déficit nutricional durante la lactación sobre el metabolismo y la respuesta reproductiva posdestete en cerdas

Dr. César Augusto Mejía Guadarrama.

Centro Nacional de Investigación en Fisiología Animal, INIFAP

Km. 1 Carretera a Colón, Ajuchitlán Querétaro. Apartado postal. 2-29.

Gracias a la selección genética y a la mayor comprensión de los mecanismos fisiológicos que regulan la reproducción, durante los últimos veinte años se ha observado un incremento en la productividad de las cerdas (más lechones por parto y más partos por año) la cual se acompaña de una mayor producción láctea. Sin embargo, el apetito de las cerdas no solo no ha aumentado sino que más bien tiende a disminuir. Esta situación aumenta el riesgo de que se presente un déficit nutricional en las hembras lactantes, especialmente en las cerdas primerizas, ya que éstas todavía no terminan su desarrollo corporal y además poseen un apetito más reducido que las cerdas adultas (Dourmad et al., 1988). Esto es importante puesto que un déficit nutricional (moderado o severo) durante la lactación puede disminuir el desempeño reproductivo de las cerdas a corto plazo, y a largo plazo puede acortar la vida productiva de éstas (Aherne y Kirkwood, 1985; Dourmad et al., 1994). Sin embargo, los mecanismos fisiológicos responsables del control nutricional de la reproducción no están definidos claramente (Prunier y Quesnel, 2000a,b). Los cambios en el nivel de alimentación se acompañan de fluctuaciones en las concentraciones circulantes de algunas hormonas (Hormona del Crecimiento o GH, Factor análogo a la insulina I o IGF-I, insulina, leptina, cortisol, hormonas tiroidea) y metabolitos (glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres o AGL). Un déficit nutricional está asociado generalmente a una elevación en las concentraciones plasmáticas de la hormona del crecimiento (GH), cortisol y de los ácidos grasos libres (AGL), así como a una disminución de insulina, del factor análogo a la insulina (IGF-I), tiroxina y de triyodotironina, en numerosas especies incluida la especie porcina (cerdos en crecimiento: Buonomo y Baile, 1991; cerda prepúber o cíclica: Booth et al., 1994; Barb et al., 1997b; cerda en lactación: Schams et al., 1994; Quesnel et al., 1998c). Todas estas hormonas son mediadores posibles en las interacciones entre la nutrición y la reproducción, de una parte porque sus concentraciones dependen del status metabólico de los animales, y de otra parte porque pueden modular la actividad del eje reproductivo (Hipotálamo-Hipófisis-Ovarios), gracias a que poseen receptores específicos sobre este eje.

Si bien las hormonas implicadas en la regulación del metabolismo intermediario y de base (triyodotironina o T3, tiroxina o T4 y cortisol) son mediadores posibles de las interacciones entre la nutrición y la reproducción (revisado por Prunier y Quesnel, 2000a), los resultados de diversos trabajos sugieren que estas hormonas jugarían un rol más bien permisivo que central en la cerda primípara o múltipara en lactación (T3 y T4: Brendemuhl et al., 1987; Cabell y Esbenshade, 1990, cortisol: Messias de Braganca et al., 1998; Guedes et al., 2001) así como en la cerda cíclica (T3: Almeida et al., 2001; cortisol: Prunier et al., 1993; Janssens et al., 1995). La bibliografía disponible hasta la fecha sugiere que la influencia de ciertas hormonas especialmente implicadas en la regulación del metabolismo de los tejidos adiposo y muscular (GH, IGF-I, insulina y leptina) sobre la función reproductiva, representan las pistas más interesantes para explicar la regulación nutricional de la reproducción. Este escrito se limitará a abordar los efectos de dichas hormonas sobre la función reproductiva.

Cabe aclarar que si bien estas hormonas metabólicas serán tratadas en este escrito por separado, éstas interactúan entre sí y, por lo tanto, los cambios en las concentraciones circulantes de una hormona en particular pueden modificar la secreción o los efectos fisiológicos de las otras hormonas implicadas en la regulación del metabolismo (Gráfica 1).

Hormonas del eje somatotropo

En las especies domésticas, la importancia de las hormonas GH e IGF-I en la regulación del crecimiento y del metabolismo, sea energético o proteico, está bien establecido (revisado por Breier, 1999). Es necesario resaltar que, en condiciones de anabolismo, una elevación en la concentración sanguínea de GH se acompaña de un aumento en la concentración de IGF-I. Por el contrario, en situaciones catabólicas, la concentración sanguínea de GH aumenta y la de IGF-I disminuye. Así que es difícil separar los efectos de estas hormonas sobre el crecimiento, el metabolismo y la función reproductiva.

GH. En general, el impacto de la GH sobre la función de reproducción ha sido estudiado en hembras tratadas con GH exógena. Los diferentes trabajos muestran resultados contradictorios. La inyección diaria de GH durante el ciclo estral induce la presencia de anestro en el 45% de las cerdas nulíparas tratadas pero aumenta la tasa de ovulación en las cerdas que sí presentan estro después del tratamiento (Kirkwood et al., 1988; 1989). Este elevado porcentaje de cerdas que no presentan estro después de recibir un

tratamiento con GH también fue observado por otros autores (Bryan et al., 1989; Gilbertson et al., 1991). En estos trabajos, la administración de GH induce un aumento en las concentraciones circulantes de GH y de IGF-I, pero también de insulina y de glucosa. Este aumento indica un estado de resistencia a la insulina en los animales tratados. A nivel ovárico, la colocación de un implante que libera dosis bajas y constantes de GH provoca un aumento en el número de folículos de tamaño medio (4 a 6 mm de diámetro) sin afectar el número de folículos pequeños (1 a 3 mm de diámetro) y una elevación de las concentraciones séricas e intrafoliculares de IGF-I (Echterkamp et al., 1994). Estos resultados son similares a los obtenidos en otras especies, como en la vaca (revisión: Lucy et al., 2000; Gong, 2002) y en la oveja (Joyce et al., 1998; 2000) tratadas con GH recombinante. Sin embargo, Guthrie et al. (1993) mostraron en cerdas prepúberes que la expresión de un transgene que codifica para GH bovina inhibe la maduración folicular inducida por la aplicación de gonadotropinas. En resumen, la aplicación de GH puede estimular o inhibir *in vivo* la función reproductiva. Estos resultados contradictorios podrían deberse a la duración del tratamiento, la dosis utilizada así como al estado fisiológico y metabólico de los animales en los diferentes experimentos. Los efectos positivos de la aplicación de GH sobre la foliculogénesis podrían estar ligados, al menos en parte, al aumento en las concentraciones de IGF-I, mientras que los efectos negativos podrían deberse al estado de resistencia a la insulina inducido por el tratamiento, si es que éste se desarrolla también a nivel ovárico.

IGF-I. La restricción alimenticia global (proteínas + energía) disminuye las concentraciones plasmáticas de IGF-I en la cerda prepúber (Booth et al., 1994; 1996), cíclica (Louveau et al., 2000) o en lactación (Zak et al., 1997a; Van den Brand et al., 2001). Esta disminución en las concentraciones de IGF-I esta generalmente asociada a una alteración de la foliculogénesis o de la tasa ovulatoria en la cerda, la vaca y la oveja (revisiones: Spicer y Echterkamp, 1995; Monget y Martin, 1997). En la cerda, por ejemplo, se ha demostrado que una restricción alimenticia global durante la lactación induce simultáneamente una disminución en las concentraciones plasmáticas y foliculares de IGF-I y un decremento en el número de folículos (de 3 a 5 mm de diámetro) al momento del destete y dos días después (Quesnel et al., 1998b). Asimismo, se ha demostrado en numerosas especies de mamíferos (Hadái et al., 1985; Hammond et al., 1993) que las hormonas IGF-I e insulina actúan en sinergia con la FSH (hormona foliculo estimulante) para estimular la esteroidogénesis, la mitogénesis y la inducción de receptores de LH a nivel ovárico. Además, la existencia de una correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas de IGF-I y de LH durante la lactación fue establecida en la cerda lactante (Pettigrew y Tokach, 1993; Van den Brand et al., 2000b). A nivel del sistema nervioso central, estudios *in vitro* han mostrado que IGF-I estimula la secreción de GnRH en fragmentos de eminencia media de rata (Hiney et al., 1991) y disminuye la sensibilidad de las células hipofisarias al retrocontrol negativo del estradiol en primates (Monget y Martin, 1997). Estos resultados sugieren que la disminución en las concentraciones de IGF-I inducidas por un déficit nutricional altera la foliculogénesis por un efecto directo a nivel ovárico o potencialmente alterando la secreción de LH.

Insulina

En la cerda adulta, la existencia de una correlación positiva entre las concentraciones de insulina y la frecuencia de pulsos de LH (hormona luteinizante) sugiere que la insulina podría estar implicada en el reinicio de la actividad reproductiva después del destete (Tokach et al., 1992a; Quesnel et al., 1998b). En la cerda cíclica, la aplicación de inyecciones de insulina durante la fase folicular aumenta la tasa de ovulación (Cox et al., 1987). Dichas inyecciones disminuyeron la atresia en los folículos de tamaño mediano (3 a 6 mm de diámetro) y aumentaron la cantidad intrafolicular de estradiol 17 beta (Matamoros et al., 1990). En cerdas a las cuales se les provocó diabetes mediante un tratamiento farmacológico (aplicación de estreptomycin), la actividad ovárica normal pudo ser mantenida mediante la inyección cotidiana de insulina. La interrupción del tratamiento con insulina redujo el diámetro folicular y la producción de estradiol y aumentó el número de folículos atrésicos (Meurer et al., 1991; Cox et al., 1994; Edwards et al., 1996). Estos efectos se acompañan por lo general de un aumento en las concentraciones plasmáticas de IGF-I. Sin embargo, sólo la insulina disminuye el proceso de apoptosis en las células de la granulosa. Estos resultados confirman entonces los efectos directos de insulina e IGF-I sobre los folículos ováricos porcinos y sugieren que la acción protectora de insulina contra la atresia es independiente de IGF-I (Cox et al., 1997). Los efectos positivos de la insulina sobre la tasa de ovulación pueden ser imitados por un aporte energético elevado (Cox et al., 1987; Beltranena et al., 1991). Estos efectos no son siempre acompañados de un aumento en las concentraciones circulantes de las hormonas FSH y LH.

Cabe resaltar, sin embargo, que la aplicación de insulina exógena no siempre se traduce en un aumento en el desempeño reproductivo de las cerdas. Así, las inyecciones repetidas de insulina al final de la lactación en cerdas primerizas sometidas a una restricción alimenticia no influenciaron ni el intervalo destete-estro ni la tasa ovulatoria, a pesar de que éstas provocaron un incremento significativo en las concentraciones plasmáticas de insulina (Quesnel y Prunier, 1998). Asimismo, aumentar la insulinemia y la glicemia en

cerdas primíparas mediante una dieta rica en almidón no afecta la actividad reproductiva subsecuente, independientemente de que el nivel de alimentación sea alto o bajo (Van den Brand et al., 2000a). La ausencia de efectos de la aplicación de insulina sobre la actividad reproductiva sugiere que la influencia de esta hormona sobre la reproducción podría depender del estado metabólico de las cerdas.

Leptina

Si bien la mayoría de los trabajos realizados con esta hormona han buscado establecer el rol de leptina en la regulación del apetito a nivel de sistema nervioso central, la amplia distribución de sus receptores permite suponer que esta hormona tiene efectos fisiológicos muy diversos en las especies estudiadas. En el cerdo, se han localizado receptores específicos para leptina en el hipotálamo, tejido adiposo, páncreas y los ovarios (Lin et al., 2000). Diversos estudios han mostrado la existencia de una relación entre la secreción de leptina y la función reproductiva, especialmente en roedores y en humanos sometidos a ayuno, o en el caso de obesidad. La ausencia de secreción de leptina esta asociada a un pobre desarrollo de los tejidos reproductivos (útero, ovarios) y a la presencia de infertilidad en los ratones obesos modificados genéticamente (ratones ob/ob). La inyección de leptina en estos animales aumenta la secreción de LH, aumenta el peso de los ovarios y del útero, estimula la secreción de estradiol en las hembras y restablece la fertilidad tanto en machos como en hembras (Barash et al., 1996; Chehab et al., 1996; 1997; Mounzih et al., 1997). Asimismo, una cantidad mínima de leptina parece ser necesaria para mantener los ciclos menstruales en la mujer (Licinio, 1997; Tataranni et al., 1997). Los datos disponibles sobre la secreción de leptina y la función reproductiva en cerdas son, en cambio, bastante más limitados y muestran resultados mucho menos espectaculares que los observados en roedores. In vitro, la leptina aumenta la secreción de LH de las células hipofisarias de cerdas prepúberes (Barb et al., 1997a). In vivo, por el contrario, el ayuno durante 28 horas reduce los niveles circulantes de leptina pero no afecta la secreción pulsátil de LH y un déficit en glucosa provocado experimentalmente inhibe la secreción pulsátil de LH sin modificar la leptinemia (Barb et al., 2001a,b). Estos resultados sugieren que los efectos de un déficit energético sobre LH son independientes de las concentraciones de leptina. Sin embargo, en la cerda lactante se reportó la existencia de una correlación positiva entre las concentraciones de leptina y la secreción de LH al final de la lactación (Mao et al., 1999). A nivel ovárico, la leptina, a concentraciones fisiológicas, inhibe la secreción de hormonas esteroideas inducida por la aplicación de insulina e IGF-I en las células foliculares mantenidas en cultivo (Spicer y Francisco, 1998). Se han obtenido resultados similares in vitro en humanos y en roedores (Duggal et al., 2000; Greisen et al., 2000; Kikuchi et al., 2001). Así que, al parecer, la leptina puede tener efectos positivos sobre el complejo hipotálamo-hipofisis, pero también efectos negativos directos en los ovarios.

Interacción entre el déficit nutricional y la movilización de reservas corporales durante la lactación así como sus consecuencias metabólicas y reproductivas.

Durante la lactación, las cerdas son generalmente alimentadas a voluntad. Sin embargo, en las cerdas altas productoras (≥ 8 kg de leche/día), la ingestión voluntaria de alimento no es suficiente para cubrir los requerimientos nutricionales ligados a la producción de leche, especialmente en cerdas primerizas (revisado por Dourmad 1988; Dourmad et al., 1994). Las cerdas tienen entonces que movilizar sus reservas corporales para complementar el suministro de los nutrientes demandados para la producción de leche. La movilización de las reservas corporales depende de la amplitud y de la naturaleza del déficit nutricional. Sin embargo, es interesante resaltar que aún si el déficit es solamente energético, las cerdas movilizan sus reservas proteicas de manera sistemática (Etienne et al., 1985; 1989). Esto se debe al hecho de que, desde un punto de vista metabólico, los tejidos adiposo y proteico forman una sola unidad de reserva energética en el organismo. Si el déficit nutricional es ligero, las pérdidas de reservas corporales son reducidas y consideradas como un fenómeno inevitable y generalmente no tienen ninguna consecuencia sobre su desempeño productivo. Un déficit moderado o severo, en cambio, acentúa la movilización de las reservas corporales y, consecuentemente, la pérdida de peso corporal. Lo anterior es importante ya que una pérdida acentuada de tejido proteico (King, 1987) o de tejido adiposo (Whittemore y Morgan, 1990) puede prolongar el intervalo destete estro. La importancia relativa del tejido muscular y del tejido adiposo, en la influencia de las reservas corporales sobre el estro después del destete, es controversial. King (1987) estableció una serie de ecuaciones de predicción entre el intervalo destete estro y la cantidad de reservas corporales y a partir de éstas concluye que son las reservas proteicas (movilización y/o masa al destete) las que juegan un papel preponderante en el alargamiento del intervalo destete estro, principalmente en las cerdas primerizas. Los resultados del trabajo de Charrete et al (1995) conducen a la misma conclusión. Al contrario, otros autores le conceden a las reservas lipídicas un rol central (Reese et al., 1984; Whittemore y Morgan, 1990). De cualquier forma, las cerdas que sufren una

restricción alimenticia durante la lactación tienen que efectuar una serie de ajustes metabólicos y endócrinos para facilitar la movilización de sus reservas corporales y disminuir el uso de glucosa a nivel periférico. Estos ajustes incluyen un aumento en las concentraciones circulantes de GH y de AGL (Quesnel et al., 1998) y una disminución en las concentraciones de insulina e IGF-I (Mejía-Guadarrama et al., 2002). Los resultados de este último trabajo muestran que a pesar de que un déficit proteico durante la lactación provoca una pérdida elevada de tejido magro (cerdas restringidas: -4 kg vs -2 kg en las hembras control), éste no afecta la duración del intervalo destete estro (5 días en promedio), contrariamente a lo reportado por otros autores (King y Williams, 1984; Brendemuhl et al., 1987; Jones y Stahly, 1999a,b). Para explicar esta diferencia y en vista de que las cerdas utilizadas en nuestro experimento tenían un peso corporal relativamente elevado al inicio de la lactación (210 kg vs 150 a 180 kg en los trabajos recién citados), nosotros sugerimos que la mayor cantidad de reservas corporales de esas hembras había jugado un rol protector contra los efectos del déficit proteico. De acuerdo con esta hipótesis, los resultados de un experimento subsecuente (Mejía-Guadarrama et al., 2003) mostraron que el racionamiento proteico durante la lactación induce un retraso en el retorno a estro después del destete y una disminución en las concentraciones plasmáticas de IGF-I en las cerdas que pesan entre 170 y 190 kg al inicio de la lactación, pero no en las cerdas racionadas con un peso corporal superior a los 220 kg. La restricción proteica también provocó una disminución en la tasa ovulatoria, la cual fue atenuada en las cerdas más pesadas. Así, estos resultados muestran que un peso vivo elevado (y consecuentemente una cantidad de reservas corporales importante al inicio de la lactación) puede minimizar los efectos negativos de un déficit proteico sobre la función reproductiva de las cerdas. Este efecto protector podría estar asociado a una menor alteración en el estado metabólico de las cerdas "pesadas", el cual fue ilustrado por la ausencia de diferencias en las concentraciones circulantes de IGF-I entre las cerdas "pesadas" restringidas en proteínas y las hembras "ligeras" con un consumo proteico adecuado.

Conclusión.

Para hacer frente a un déficit nutricional durante la lactación, la cerda con una alta producción láctea se ve obligada a movilizar sus reservas corporales y a realizar una serie de ajustes endócrinos y metabólicos. Estos eventos pueden repercutir negativamente sobre el reinicio de la actividad reproductiva después del destete (intervalo destete estro y/o tasa ovulatoria), a corto plazo, y sobre la duración de la vida productiva de la hembra, a largo plazo. Diversos trabajos han sugerido que las fluctuaciones en las concentraciones circulantes de las hormonas metabólicas GH, IGF-I, insulina y leptina, observadas durante un déficit nutricional, podrían explicar, al menos en parte, la influencia negativa de éste sobre el eje reproductivo. Sin embargo, el hecho de que estas hormonas interactúen entre sí dificulta la interpretación de los resultados y sugiere que la importancia relativa de un cambio en las concentraciones circulantes de una hormona en particular depende de la magnitud y la dirección de los cambios en las concentraciones de las otras hormonas implicadas en la regulación del metabolismo (Gráfica 2). Finalmente, la evidencia reciente de que el estado de las reservas corporales al inicio de la lactación puede modular el impacto del déficit proteico sobre el metabolismo y sobre la función reproductiva después del destete, complica aún más el esclarecimiento de los mecanismos fisiológicos implicados en la regulación nutricional de los eventos reproductivos.

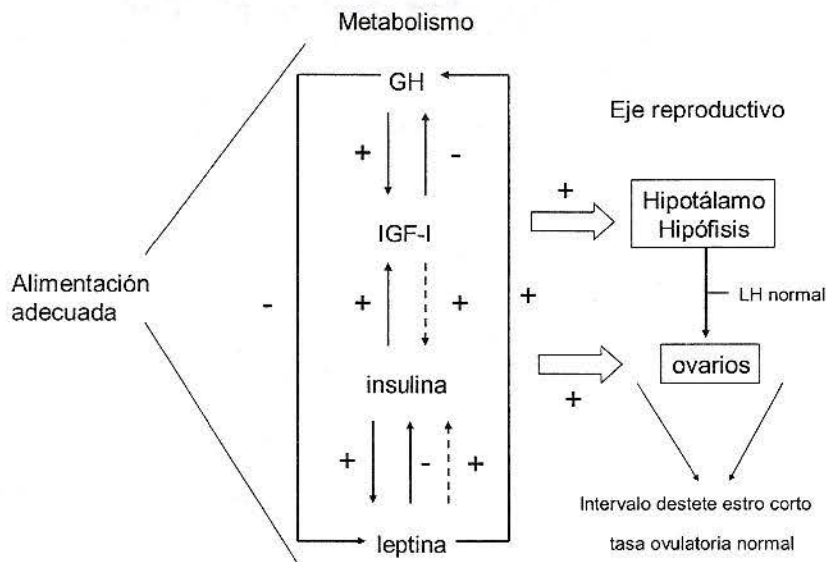
Bibliografía

- Aherne, F.X., and R.N. Kirkwood. 1985. Nutrition and sow prolificacy. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 33, 169-183.
- Almeida, F.R.C.L., J. Mao, S. Novak, J.R. Cosgrove, and G.R. Foxcroft. 2001. Effects of different patterns of feed restriction and insulin treatment during the luteal phase on reproductive, metabolic, and endocrine parameters in cyclic gilts. *J. Anim. Sci.* 79, 200-212.
- Barash, I.A., C.C. Cheung, D.S. Weigle, H.P. Ren, E.B. Kabigting, J.L. Kuijper, D.K. Clifton, and R.A. Steiner. 1996. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 137, 3144-3147.
- Barb, C.R., R.R. Kraeling, G.B. Rampacek, and C.R. Dove. 1997b. Metabolic changes during the transition from the fed to the acute feed-deprived state in prepuberal and mature gilts. *J. Anim. Sci.* 75, 781-789.
- Barb, C.R., J.B. Barrett, R.R. Kraeling, and G.B. Rampacek. 2001a. Serum leptin concentrations, luteinizing hormone and growth hormone secretion during feed and metabolic fuel restriction in the prepuberal gilt. *Domest. Anim. Endocrinol.* 20, 47-63.
- Barb, C.R., R.R. Kraeling, and G.B. Rampacek. 2001b. Nutritional regulators of the hypothalamic-pituitary axis in pigs. *Reproduction. Suppl.* 58, 1-15.

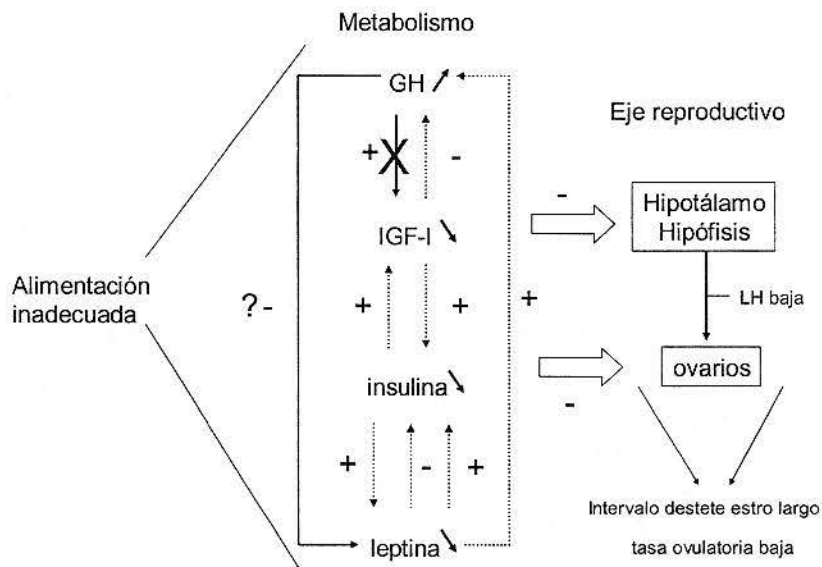
- Beltranena, E., G.R. Foxcroft, F.X. Aherne, and R.N. Kirkwood. 1991. Endocrinology of nutritional flushing in gilts. *Can. J. Anim. Sci.* 71, 1063-1071.
- Booth, P.J., J. Craigon, and G.R. Foxcroft. 1994. Nutritional manipulation of growth and metabolic and reproductive status in prepubertal gilts. *J. Anim. Sci.* 72, 2415-2424.
- Booth, P.J., J.R. Cosgrove, and G.R. Foxcroft. 1996. Endocrine and metabolic responses to realimentation in feed-restricted prepubertal gilts: associations among gonadotropins, metabolic hormones, glucose, and uteroovarian development. *J. Anim. Sci.* 74, 840-848.
- Breier, B.H. 1999. Regulation of protein and energy metabolism by the somatotrophic axis. *Domest. Anim. Endocrinol.* 17, 209-218.
- Brendemuhl, J.H., A.J. Lewis, and E.R. Peo Jr. 1987. Effect of protein and energy intake by primiparous sows during lactation on sow and litter performance and sow serum thyroxine and urea concentrations. *J. Anim. Sci.* 64, 1060-1069.
- Buonomo, F.C., and C.A. Baile. 1991. Influence of nutritional deprivation on insulin-like growth factor I, somatotropin, and metabolic hormones in swine. *J. Anim. Sci.* 69, 755-760.
- Bryan, K.A., J.M. Hammond, S. Canning, J. Mondschein, J. Carbaugh, A.M. Clark, and D.R. Hagen. 1989. Reproductive and growth responses of gilts to exogenous porcine pituitary growth hormone. *J. Anim. Sci.* 67, 196-205.
- Cabell, S.B., and K.L. Esbenshade. 1990. Effect of feeding thyrotropin-releasing hormone to lactating sows. *J. Anim. Sci.* 68, 4292-4302.
- Charrette, R., M. Bigras-Poulin and G.P. Martineau. 1995. Une méta-analyse de l'anoestrus nutritionnel chez la truie. *J. Rech. Porcine Fr.* 27, 31-36.
- Chehab, F., M.E. Lim, and R. Lu. 1996. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat. Genet.* 12, 318-320.
- Chehab, F., K. Mounzih, R. Lu, and M. Lim. 1997. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science. (Wash DC).* 275, 88-90.
- Cox, N.M. 1997. Control of follicular development and ovulation rate in pigs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 52, 31-46.
- Cox N.M., M.J. Stuart, T.G. Althen, W.A. Bennett, H.W. Miller, 1987. Enhancement of ovulation rate in gilts by increasing dietary energy and administering insulin during follicular growth. *J. Anim. Sci.* 64, 507-516.
- Cox, N.M., K.A. Meurer, C.A. Carlton, R.C. Tubbs, and D.P. Mannis. 1994. Effect of diabetes mellitus during the luteal phase of the oestrus cycle on preovulatory follicular function, ovulation and gonadotrophins in gilts. *J. Reprod. Fertil.* 101, 77-86.
- Dourmad, J.Y., 1988: Ingestion spontanée d'aliment chez la truie en lactation: de nombreux facteurs de variation. *INRA Prod. Anim.* 1, 141-146.
- Dourmad, J.Y., M. Etienne, A. Prunier, and J. Noblet. 1994. The effect of energy and protein intake of sows on their longevity : a review. *Livest. Prod. Sci.* 40, 87-97.
- Duggal, P.S., K.H. Van Der Hoek, C.R. Milner, N.K. Ryan, D.T. Armstrong, D.A. Magoffin, and R.J. Norman. 2000. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology* 141, 1971-1976.
- Echternkamp, S.E., L.J. Spicer, J. Klindt, R.K. Vernon, J.T. Yen, and F.C. Buonomo. 1994. Administration of porcine somatotropine by a sustained-release implant: effects on follicular growth, concentrations of steroids and insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding protein activity in follicular fluid of control, lean and obese gilts. *J. Anim. Sci.* 72, 2431-2440.
- Edwards, J.L., T.J. Hughey, A.B. Moore, and N.M. Cox. 1996. Depletion of insulin in streptozocin diabetic pigs alters oestradiol, IGF-I and its binding proteins in cultured ovarian follicles. *Biol. Reprod.* 55, 775-781.
- Etienne, M., J. Noblet, et B. Desmoulin. 1985. Mobilisation des réserves corporelles chez la truie primipare en lactation. *Reprod. Nutr. Dévelop.* 25, 341-344.
- Etienne, M., J. Noblet, J.Y. Dourmad, et H. Fortune. 1989. Etude du besoin en lysine des truies en lactation. *J. Rech. Porcine Fr.* 21, 101-108.
- Gilbertson, J., R.N. Kirkwood, and P.A. Thacker. 1991. Timing of growth hormone injections and reproduction in gilts. *Can. J. Anim. Sci.* 71, 717.
- Gong, J.G., W.J. Lee, P.C. Garnsworthy, and R. Webb. 2002. Effect of dietary-induced increases in circulating insulin concentrations during the early postpartum period on reproductive function in dairy cows. *Reproduction* 123, 419-427.

- Greisen, S., T. Ledet, N. Moller, J.O. Jorgensen, J.S. Christiansen, K. Petersen, and P. Ovesen. 2000. Effects of leptin on basal and FSH stimulated steroidogenesis in human granulosa luteal cells. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 79, 931-935.
- Guedes, R.M., and R.H. Nogueira. 2001. The influence of parity order and body condition and serum hormones on weaning-to-estrus interval of sows. *Anim. Reprod. Sci.* 67, 91-99.
- Guthrie, H.D., V.G. Pursel, D.J. Bolt, and B.S. Cooper. 1993. Expression of a bovine growth hormone transgene inhibits pregnant mare's serum gonadotropin-induced follicle maturation in prepuberal gilt. *J. Anim. Sci.* 71, 3409- 3413.
- Hiney, J.K., S.R. Ojeda, and W.L. Dees. 1991. Insulin-like growth factor I: a possible metabolic signal involved in the regulation of female puberty. *Neuroendocrinology* 54, 420-423.
- Janssens, C.J.J.G., F.A. Helmond, and V.M. Wiegant. 1995. The effect of chronic stress on plasma cortisol concentrations in cyclic female pigs depends on the time of day. *Domest. Anim. Endocrinol.* 12, 167-177.
- Jones, D.B., and T.S. Stahly. 1999b. Impact of amino acid nutrition during lactation on luteinizing hormone secretion and return to estrus in primiparous sows. *J. Anim. Sci.* 77, 1523-1531.
- Jones, D.B., and T.S. Stahly. 1999a. Impact of amino acid nutrition during lactation on body nutrient mobilization and milk nutrient output in primiparous sows. *J. Anim. Sci.* 77, 1513-1522.
- Joyce, I.M., M. Khalid, and W. Haresign. 1998. Growth hormone priming as an adjunct treatment in superovulatory protocols in the ewe alters follicle development but has no effect on ovulation rate. *Theriogenology* 214, 342-353.
- Joyce, I.M., M. Khalid, and W. Haresign. 2000. The effect of recombinant GH treatment on ovarian growth and atresia in sheep. *Theriogenology* 54, 327-328.
- Kikuchi, N., A. Kazumichi, A. Yumiko, Y. Kiyohiko, and H. Mizunuma. 2001. Inhibitory action of leptin on early follicular growth differs in immature and adult female mice. *Biol. Reprod.* 65, 66-71.
- King, R.H., 1987. Nutritional anoestrus in young sows. *Pig News Info.* 8, 15-22.
- King, R.H., and I.H. Williams. 1984. The effect of nutrition on the reproductive performance of first-litter sows. 2. Protein and energy intakes during lactation. *Anim. Prod.* 38, 249-256.
- Kirkwood, R.N., P.A. Thacker, A.D. Gooneratne, B.L. Guedo, and B. Laarvel. 1988. The influence of exogenous growth hormone on ovulation rate in gilts. *Can. J. Anim. Sci.* 68, 1097-1103.
- Kirkwood, R.N., P.A. Thacker, B.L. Guedo, and B. Laarvel. 1989. The effect of exogenous growth hormone on the endocrine status and the occurrence of oestrus in gilts. *Can. J. Anim. Sci.* 69, 931-937.
- Licinio J., 1997. Leptin in anorexia nervosa and amenorrhoea. *Molecular Psychiatry*, 2, 267-269.
- Lin, J., C.R. Barb, R.L. Matteri, R.R. Kraeling, X. Chen, R.J. Meinersmann, and G.B. Rampacek. 2000. Long form leptin receptor mRNA expression in the brain, pituitary, and other tissues in the pig. *Domest. Anim. Endocrinol.* 19, 53-61.
- Louveau, I., H. Quesnel, and A. Prunier. 2000. GH and IGF-I binding sites in adipose tissue, liver, skeletal muscle and ovaries of feed-restricted gilts. *Reprod. Nutr. Dev.* 40, 571-578.
- Lucy, M.C. 2000. Regulation of ovarian follicular growth by somatotropin and insulin-like growth factors in cattle. *J. Dairy Sci.* 83, 1635-1647.
- Mao, J., L.J. Zak, J.R. Cosgrove, S. Shostak, and G.R. Foxcroft. 1999. Reproductive, metabolic, and endocrine responses to feed restriction and GnRH treatment in primiparous, lactating sows. *J. Anim. Sci.* 77, 725-735.
- Mejia-Guadarrama, C.A., Pasquier, A., Dourmad, J.Y., Prunier, A., Quesnel, H., 2002. Protein (lysine) restriction in primiparous lactating sows : effects on metabolic state, somatotropic axis, and reproductive performance after weaning. *J. Anim. Sci.* 80, 3286-3300.
- Mejia-Guadarrama, C.A., Pasquier, A., Dourmad, J.Y., Prunier, A., Quesnel, H., 2003. Les conséquences métaboliques et reproductives d'un rationnement protéique pendant la lactation varient-elles selon le poids vif des truies à la mise bas ? [Do metabolic and reproductive consequences of protein restriction during lactation vary according to sow body weight at farrowing ?]. *Journ. Rech. Porc. France* 35, 141-148.
- Messias de Bragança, M., A.M. Mounier, and A. Prunier. 1998. Does feed restriction mimic the effects of increased ambient temperature in lactating sows ? *J. Anim. Sci.* 76, 2017-2024.

- Meurer, K.A., N.M. Cox, I.A. Matamoros, and R.C. Tubbs. 1991. Decreased follicular steroids and insulin-like growth factor and increased atresia in diabetic gilts during follicular growth stimulated with PMSG. *J. Reprod. Fertil.* 91, 187-196.
- Monget, P., and G.B. Martin. 1997. Involvement of insulin-like growth factors in the interactions between nutrition and reproduction in female mammals. *Hum. Reprod.* 12, 33-52.
- Pettigrew, J.E., and M.D. Tokach. 1993. Metabolic influences on sow reproduction. *Pig News Info.* 14, 69-72.
- Prunier, A., and H. Quesnel. 2000a. Nutritional influence on the hormonal control of reproduction in female pigs. *Livest. Prod. Sci.* 63, 1-16.
- Prunier, A., and H. Quesnel. 2000b. Influence of nutritional status on ovarian development in female pigs. *Anim. Reprod. Sci.* 60-61, 185-197.
- Prunier, A., J.Y. Dourmad, and M. Etienne. 1993. Feeding level, metabolic parameters and reproductive performance of primiparous sows. *Livest Prod Sci* 37, 185-196.
- Quesnel, H., and A. Prunier. 1998. Effect of insulin administration before weaning on reproductive performance in feed-restricted primiparous sows. *Anim. Reprod. Sci.* 51, 119-129.
- Quesnel, H., A. Pasquier, A.M. Mounier, and A. Prunier. 1998b. Influence of feed restriction during lactation on gonadotropic hormones and ovarian development in primiparous sows. *J. Anim. Sci.* 76, 856-863.
- Quesnel, H., A. Pasquier, A.M. Mounier, I. Louveau, and A. Prunier. 1998c. Influence of feed restriction in primiparous lactating sows on body condition and metabolic parameters. *Reprod. Nutr. Dev.* 38, 289-303.
- Reese, D.E., E.R. Peo Jr., and A.J. Lewis. 1984. Relationship of lactation energy intake and occurrence of postweaning estrus to body and backfat composition in sows. *J. Anim. Sci.* 58, 1236-1244.
- Schams, D., W.D. Kraetzl, G. Brem, and F. Graf. 1994. Secretory pattern of metabolic hormones in the lactating sow. *Exp. Clin. Endocrinol.* 102, 439-447.
- Spicer, L.J., and S.E. Echternkamp. 1995. The ovarian insulin and insulin-like growth factor system with an emphasis on domestic animals. *Domest. Anim. Endocrinol.* 12, 223-245.
- Spicer, L.J., and C.C. Francisco. 1998. Adipose obese gene product, leptin, inhibits bovine ovarian thecal cell steroidogenesis. *Biol. Reprod.* 58, 207-212.
- Tataranni, P.A., M.B. Monroe, C.A. Dueck, S.A. Traub, M. Nicolson, M.M. Manore, K.S. Matt, and E. Ravussin. 1997. Adiposity, plasma leptin concentration, and reproductive function in active and sedentary females. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 21, 818-821.
- Tokach, M.D., J.E. Pettigrew, G.D. Dial, J.E. Wheaton, B.A. Crooker, and L.J. Johnston. 1992a. Characterization of luteinizing hormone secretion in the primiparous lactating sow: relationship to blood metabolites and return-to-estrus interval. *J. Anim. Sci.* 70, 2195-2201.
- Van den Brand, H., N.M. Soede and B. Kemp. 2000b. Dietary energy source at two feeding levels during lactation in primiparous sows: II. Effects on peri-estrus hormone profiles and embryo survival. *J. Anim. Sci.* 78, 405-411.
- Van den Brand, H., S.J. Dieleman, N.M. Soede and Kemp B. 2000a. Dietary energy source at two feeding levels during lactation in primiparous sows: I. Effects on glucose, insulin and LH and on follicle development, weaning-to-estrus interval and ovulation rate. *J. Anim. Sci.* 78, 396-404.
- Van den Brand, H., A. Prunier, N. M. Soede and B Kemp. 2001. In primiparous sows, plasma insulin-like growth factor-I can be affected by lactational feed intake and dietary energy source and is associated with luteinizing hormone. *Reprod. Nutr. Dev.* 41, 27-39.
- Whittemore, C.T., and C.A. Morgan. 1990. Model components for the determination of energy and protein requirements for breeding sows: a review. *Livest. Prod. Sci.* 26, 1-37.
- Zak, L.J., J.R. Cosgrove, F.X. Aherne, G.R. Foxcroft. 1997a. Pattern of feed intake and associated metabolic and endocrine changes differentially affect postweaning fertility in primiparous lactating sows. *J. Anim. Sci.* 75, 208-216.



Gráfica 1. Esquema simplificado mostrando las relaciones entre las hormonas GH, IGF-I, insulina y leptina en cerdos alimentados adecuadamente. Las flechas continuas indican un efecto sobre la secreción de la hormona. Las flechas interrumpidas indican un efecto sobre las acciones metabólicas de las otras hormonas. Las flechas gruesas indican el impacto del status metabólico sobre los componentes del eje reproductivo.



Gráfica 2. Esquema simplificado mostrando los cambios en las relaciones entre las hormonas metabólicas en cerdos sometidos a una restricción alimenticia. Las flechas interrumpidas indican un efecto atenuado sobre las acciones metabólicas de las otras hormonas. La equis indica que la regulación recíproca de la secreción de las hormonas del eje somatotrofo está interrumpida y el signo de interrogación que no hay información al respecto.