

Interrelationships of nutrition, metabolic hormones and reproduction of female sheep^a

Interrelações entre nutrição, hormonas metabólicas e reprodução em fêmeas ovinas

Interrelaciones entre nutrición, hormonas metabólicas y reproducción en hembras ovinas

Maria Inês Lenz Souza^{1*}, MV, MSc, PhD; Marcelo Alexandrino Leandro Gressler², MV;
Luis Fernando Uribe-Velásquez³, MVZ, MSc, PhD

**Autor para correspondencia: Luis Fernando Uribe Velásquez, Departamento de Salud Animal, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Caldas, Manizales, Caldas, Colombia. Email: lfuribe@ucaldas.edu.co*

¹Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Laboratório de Biofisiofarmacologia, UFMS, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil, ²Médico Veterinário Autônomo, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

(Recibido: 4 de abril, 2014; aceptado: 24 de octubre, 2014)

Abstract

Regulation of ovarian activity is an integrated process involving extra-ovarian signals and intrafollicular factors. Positive effects of nutrition on reproduction have been described in sheep, particularly as related to ovulation rate. However, interactions between nutrition, metabolic hormones and reproduction have not been sufficiently described. This paper addresses the response of the reproductive axis to nutritional changes and metabolic status in the light of recent studies. The interaction between nutrition and reproduction has important implications for the reproductive development of sheep. Nutrition stimulates folliculogenesis and can also affect mRNA expression of the ovarian IGF system to regulate follicle sensitivity and response to gonadotropins. These changes are associated with intrafollicular alterations of glucose-insulin, IGF, and leptin metabolic system. Intrafollicular activation of these systems allows to suppress follicle estradiol production. Metabolic hormones also regulate steroidogenesis: glucose and insulin infusions decrease it, while IGF-I infusion increases it. Leptin antagonizes the stimulating effect of insulin on steroidogenesis of theca cells, allowing decreased estradiol secretion. In conclusion, these data suggest that local ovarian nutrients play a role in folliculogenesis.

^aPara citar este artículo: Lenz Souza MI, Leandro Gressler MA, Uribe-Velásquez LF. Interrelações entre nutrição, hormonas metabólicas e reprodução em fêmeas ovinas. Rev CES Med Zootec. 2014; Vol 9(2): 248-261.

Key words

Hormones, insulin, leptin, nutrition, ovary, progesterone.

Resumen

La regulación de la actividad ovárica es un proceso integrado que involucra señales extraováricas y factores intrafoliculares. Los efectos positivos de la nutrición en la reproducción han sido descritos en ovinos, particularmente lo relacionado con la tasa ovulatoria. Sin embargo, las interacciones entre nutrición, hormonas metabólicas y reproducción no han sido lo suficientemente descritas. En este documento, la dinámica de la respuesta del eje reproductivo a los cambios nutricionales y estado metabólico son abordados a la luz de estudios recientes. La interacción entre nutrición y reproducción tiene sus mayores implicaciones en el desarrollo reproductivo en ovinos. A nivel ovárico, el efecto de la nutrición es estimular la foliculogénesis. La nutrición también puede afectar los componentes de la expresión del mRNA del sistema IGF ovárico para regular la respuesta/sensibilidad de los folículos a las gonadotropinas. Estos cambios están asociados con las alteraciones intrafoliculares en el sistema metabólico de la glucosa-insulina, IGF y leptina. La activación de estos sistemas intrafoliculares permite suprimir la producción del estradiol folicular. Las hormonas metabólicas también regulan la esteroidogénesis: la infusión de glucosa e insulina la disminuyen, en cuanto que la infusión del IGF-I es estimulante. La leptina antagoniza el efecto estimulante de la insulina en la esteroidogénesis de las células de la teca, permitiendo la disminución de la secreción del estradiol. En conclusión, estos datos sugieren que las acciones locales ováricas de los nutrientes juegan un papel en la mediación de los efectos nutricionales en la foliculogénesis.

Palabras clave

Hormonas, insulina, leptina, nutrición, ovario, progesterona.

Resumo

A regulação da atividade ovárica é um processo integrado que envolve sinais extra-ovarianos e intrafoliculares. Os efeitos positivos da nutrição na reprodução tem sido descritos em ovinos, particularmente relacionados com a taxa ovulatória. No entanto, as interações entre nutrição, hormônios metabólicos e reprodução não tem sido suficientemente descritas. Neste artigo, a resposta da dinâmica do eixo reprodutivo às variações nutricionais e estado metabólico são abordados com estudos recentes. A interação entre nutrição e reprodução tem suas maiores implicações no desenvolvimento reprodutivo em ovinos. Ao nível ovariano, o efeito da nutrição é estimular a foliculogênese. A nutrição também pode afetar os componentes da expressão do mRNA do sistema IGF ovariano para regular a resposta/sensibilidade dos folículos às gonadotrofinas. Estas alterações estão associadas com as concentrações intrafoliculares no sistema metabólico de glicose-insulina, IGF e leptina. A ativação destes sistemas intrafoliculares permite suprimir a produção de estradiol folicular. Os hormônios metabólicos também regulam a esteroidogênese, a infusão de glicose e insulina a diminuem, enquanto a infusão de IGF-1 é estimulatória. A leptina antagoniza o efeito estimulante da insulina na esteroidogênese das células da teca, permitindo a diminuição da secreção de estradiol. Em

conclusão, estes dados sugerem que as ações locais ovarianas dos nutrientes tem um papel na mediação dos efeitos nutricionais na foliculogênese.

Palavras-chave

Hormônios, insulina, leptina, nutrição, ovário, progesterona.

Introdução

A ovinocultura vem-se desenvolvendo rapidamente em muitos aspectos de produtividade, impulsionada por uma crescente demanda de mercado, o que torna necessária uma reavaliação e modificações dos sistemas tradicionais de exploração, permitindo um maior nível de eficiência e rentabilidade, e o suprimento da demanda potencial existente. A população dos grandes centros consumidores, com sua diversidade racial e de hábitos, promove o crescimento no consumo de carne ovina, expandindo também o mercado para outros produtos oriundos da atividade, como leite, queijo e pele. Em função disto, verifica-se um grande leque de perspectivas para a ovinocultura brasileira, especialmente tipo carne, a qual representa uma opção de diversificação da atividade rural para os pequenos e médios produtores, com amplo plano de expansão.

No Brasil existem cerca de 18 milhões de cabeças de ovinos, distribuídos em maior número nas regiões Sul, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, abrangendo diferentes raças, lanadas ou deslanadas, com aptidões de lã, carne, duplo propósito, leite e pele. Considerando-se que cada ovelha poderá produzir, durante sua vida útil, entre cinco e 10 cordeiros em média, além de fornecer anualmente a lã e, quando abatida, devolver o seu valor em carne, pele e subprodutos, não se pode admitir que, seguidas as normas técnicas de criação, alguém possa ter prejuízos com ovinos. Este rebanho precisa ser produtivo, especialmente do ponto de vista da reprodução, para que a criação torne-se economicamente viável.

A multiplicação de indivíduos com características genéticas e zootécnicas desejáveis é requisito fundamental para aumentar a produtividade ovina, independentemente dos objetivos da criação. No entanto, a possibilidade de maximizar as taxas de fertilidade em ovelhas reside em melhorar os processos de crescimento e desenvolvimento folicular, assim como o aspecto nutricional⁴⁸.

O *status* metabólico do animal (balanço energético positivo ou negativo) e as alterações concomitantes no apetite e na divisão de nutrientes no corpo são regulados por uma série de complexas interações entre concentrações sanguíneas de hormônios metabólicos e vários fluxos de nutrientes dentro do corpo³⁸. A nutrição é um dos fatores mais importantes que podem ser usados para manipular a performance reprodutiva de ovinos em sistemas de criação baseados em pastejo²⁰, e é um fator chave no sucesso ou na falha reprodutivas³³.

Com necessidade de produção de alimentos em larga escala, a ativação da reprodução através de métodos nutricionais é uma alternativa “limpa, verde e ética”, que proporciona alternativas de manejo reprodutivo em sistemas comerciais sem dependência de utilização de hormônios exógenos³⁸.

A nutrição pode afetar vários aspectos do processo reprodutivo, como puberdade, produção de gametas, crescimento placentário, lactação, programação fetal e produção de colostro em relação à sobrevivência dos produtos, e várias respostas nutricionais podem ser incorporadas às práticas de manejo^{20,38,43}. As influências significativas exercidas pela nutrição sobre a função reprodutiva dão-se através de modificações no peso e na condição corporal, afetando os processos reprodutivos de foliculogênese e esteroidogênese^{9,31,57}. Isso ocorre com a utilização de dietas com altos níveis de energia ou de proteínas^{52,53,63}. Rápidas modificações na composição da dieta podem afetar a homeostase metabólica e oxidativa das fêmeas⁴⁰. A nutrição é um dos fatores mais importantes que afetam a taxa de ovulação^{31,58}.

O objetivo deste trabalho foi revisar amplamente as interrelações da nutrição com os hormônios metabólicos e a reprodução em pequenos ruminantes.

Fotoperíodo e nutrição em fêmeas ovinas

Em latitudes entre 35°S e 35°N, com clima considerado mediterrâneo, a estratégia reprodutiva não é baseada somente no foto período, pois são regiões caracterizadas por estacionalidade na disponibilidade alimentar, ocorrendo perda de peso dos animais no outono, considerada a época mais favorável para estação reprodutiva com monta natural. Nestes locais, o fotoperíodo pode ser modulado por outros fatores ambientais (como nutrição) ou sociais (como efeito macho ou contato permanente entre machos e fêmeas), permitindo uma produção mais intensiva e programas de parição acelerados¹⁴. É importante o conhecimento dos efeitos provocados por dietas de *flushing* alimentar, nos animais criados a campo, em termos de perfis bioquímicos e hormonais, dinâmica folicular e índices de produtividade, visando o estabelecimento de técnicas simples de manejo que possam ser difundidas aos produtores e prontamente utilizadas por eles, trazendo retorno econômico na forma de mais cordeiros produzidos em relação à área e ao número de fêmeas utilizadas.

Atualmente, com a intensificação da ovinocultura, há necessidade dos produtores buscarem uma máxima eficiência produtiva para garantir o abastecimento do mercado consumidor interno e, posteriormente, externo. Assim sendo, a otimização da eficiência reprodutiva deve ser uma meta principal dos criadores, no intuito de alcançarem alta produtividade, atingindo as metas de qualidade exigidas pelos frigoríficos, melhorando o desempenho e a lucratividade da atividade.

Para tal, é fundamental o estudo de tecnologias que possam ser implementadas por estes produtores com custo e manejo reduzidos e que, efetivamente, resultem em engrandecimento nos índices produtivos do rebanho. O *flushing* alimentar é uma técnica de manejo eficiente e de baixo custo, que, ao possibilitar uma maior taxa de ovulação e, conseqüentemente, uma melhor eficiência reprodutiva, otimiza a produção de mais cordeiros, com carcaças mais uniformes e competitivas no mercado, em termos de preço final. Alguns autores¹⁰ citam que em 1934, Clark já trabalhava em experimentos com utilização de *flushing* no manejo reprodutivo ovino. Por exemplo, trabalhos desenvolvidos por um grupo de pesquisadores (59) por um período de 12 dias de pastejo em pastagem melhorada de trevo aumentou o número de cordeiros nascidos em 12%.

Em regiões próximas ao Equador, o fotoperíodo pode variar imperceptivelmente, onde o ciclo reprodutivo é modificado pelas respostas a outros impulsos ambientais ou sócio-sexuais^{14,37}. O eixo hipotálamo-hipófise-gônadas está, teoricamente, em equilíbrio, mas o balanço pode ser substituído por fatores exteroceptivos, tais como a nutrição, os sinais sócio-sexuais e o fotoperíodo, e muitas das respostas do sistema hipotálamo-hipófise aos sinais nutricionais e sócio-sexuais dependem do grau no qual o genótipo do animal responde ao fotoperíodo^{20,37}. Animais estacionais exibem ciclos anuais de peso corporal, conteúdo de gordura, ingestão alimentar e *status* reprodutivo e hormonal, que são parte de uma complexa adaptação para permitir-lhes ajustar-se às condições ambientais⁴⁹.

Os requerimentos nutricionais de fêmeas ovinas jovens e adultas estão correlacionados ao peso e condição corporal, bem como ao estágio e nível de produção, pois borregas estão em crescimento e ainda não alcançaram seu tamanho corporal de maturidade, necessitando de mais nutrientes em relação às ovelhas adultas^{27,25}. Quando os requerimentos nutricionais do animal são maiores que a ingestão de nutrientes, ele usará seus estoques de energia (glicogênio, triglicerídeos, proteína) para equilibrar o déficit, encontrando-se em balanço energético negativo. Já quando os requerimentos nutricionais são menores que a ingestão, ele armazenará o excesso de nutrientes (como glicogênio e triglicerídeos) e/ou dispersará este excesso como calor metabólico, estando em balanço energético positivo³⁸. Ovelhas mais jovens, imaturas, podem ter uma sensibilidade mais elevada ou reduzida habilidade para compensar a restrição ou o excesso nutricional, em um período de demanda específica²⁵.

Nutrição e reprodução

O manejo efetivo da reprodução é essencial para a produtividade de rebanhos ovinos, tendo-se em conta uma visão da população envolvida no custo de produção. As variações nutricionais afetam o metabolismo, diretamente, por determinar o substrato exógeno para os processos celulares e, indiretamente, através da estimulação ou inibição de fatores neuroendócrinos de regulação metabólica. A resposta neuroendócrina é refletida nas concentrações de hormônios e nutrientes circulantes no plasma sanguíneo^{29,40,58}. Os nutrientes da dieta promovem a programação e expressão das vias metabólicas que habilitam os animais a alcançarem

seu potencial genético para a reprodução^{4,20,32}. Em ruminantes, a nutrição é uma das entradas exógenas de sinais que afetam a função reprodutiva em diferentes níveis do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas^{5,21,38}.

Os efeitos nutricionais sobre a taxa de ovulação são classificados em efeito agudo, no qual há ausência de uma

variação detectável no peso corporal, efeito dinâmico ou de curto tempo, associado com peso corporal e condição corporal aumentando, por uma alimentação incrementada durante 3-4 semanas antes da monta e efeito estático ou de longo tempo, em que há, principalmente, elevado peso e condição corporal, no qual ovelhas mais pesadas têm maior taxa de ovulação que ovelhas mais leves (Figura 1)³⁸.

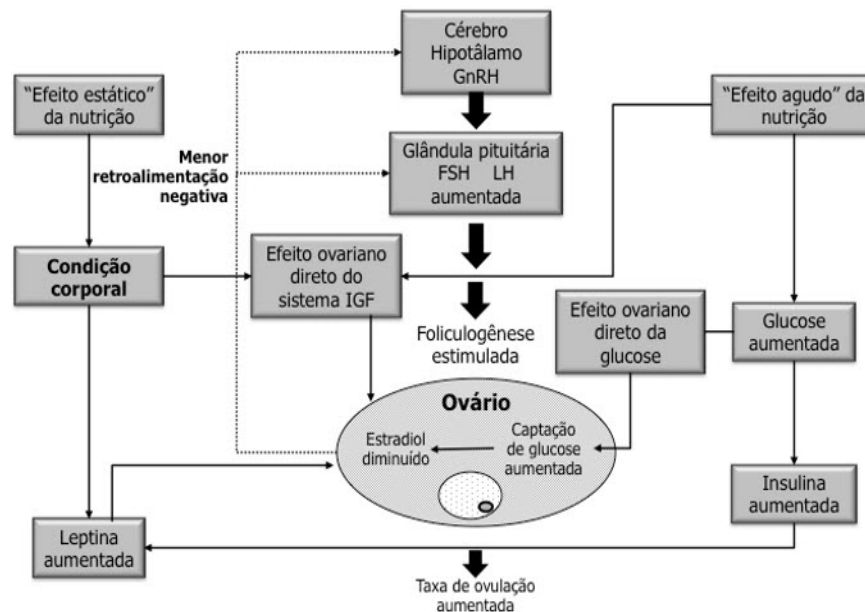


Figura 1. Modelo para a regulação da foliculogênese y la taxa da ovulação na ovelha. Adaptado de Scaramuzzi *et al.*, 2006

As gonadotrofinas são, certamente, a principal força regulando o desenvolvimento do folículo antral, mas também interagem com uma variedade de sistemas de fatores de crescimento locais. Fatores extraovarianos, como as modificações nutricionais mediadas nos hormônios metabólicos, também afetam diretamente o desenvolvimento folicular e a qualidade dos oócitos^{35,60}. Dentre os fatores nutricionais responsáveis pelas variáveis reprodutivas em ruminantes, pode-se destacar o efeito da proteína²¹, do nível de vitamina A⁴¹, da concentração de gordura^{12,16,62}, da condição corporal e da densidade energética da dieta^{17,27,63}, os quais têm efeitos sobre os níveis plasmáticos de substâncias determinantes do perfil metabólico dos animais, tais como glicose, colesterol, ureia, creatinina, proteínas totais e lipoproteínas de alta e baixa densidade. Alterações induzidas nutricionalmente em vários hormônios metabólicos podem estar correlacionadas com modificações na função ovariana, e os esteroides ovarianos podem modular a ação e a produção destes hormônios metabólicos, resultando em curvas de *feedback* interativas, positivas ou negativas^{38,60}.

A adição de diferentes ingredientes na dieta resulta em

distintos modelos de fermentação ruminal e produtos de digestão pós-ruminal. Ao atingirem o sangue, estes produtos podem ter efeitos marcantes sobre as concentrações sanguíneas de amônia, ureia e glicose, as quais, por sua vez, podem afetar as concentrações de hormônios e o balanço de eixos hormonais, refletindo-se na composição de fluidos foliculares e uterinos³³. Em ovelhas recebendo infusão intravenosa de glicose, a insulina e a leptina plasmáticas aumentam de forma aguda, ao contrário das fêmeas que receberam suplementação de tremoço duas vezes ao dia, por três ou cinco dias, em que os aumentos nestes hormônios foram mais lentos e graduais. Já o IGF-1 não variou, levando à suposição de que os efeitos nutricionais de curto prazo sobre o sistema IGF no folículo envolvam mecanismos ligados aos sistemas insulina-glicose e leptina³⁸.

Na ovelha, o IGF-1 promove, principalmente, proliferação das células da granulosa de pequenos folículos (de 1-3 mm de diâmetro), por aumentar a expressão de receptores para FSH, enquanto em grandes folículos antrais (>5 mm de diâmetro), estimula a secreção de progesterona (P₄)

pelas células da granulosa^{42,47}. Ovelhas em maior escore de condição corporal mostraram níveis séricos de IGF-1 mais elevados, ainda que sem efeitos sobre o número de corpos lúteos e a secreção de P_4 ²¹.

A função folicular é conhecida como sendo dependente, não somente dos sinais gonadotróficos mas, também, dos perfis de hormônios metabólicos e fatores de crescimento, todos os quais podem influenciar a esteroidogênese folicular ovariana e a diferenciação celular e, com isto, a capacidade ovulatória^{38,59}. Modificações na dieta causam uma rápida e imediata alteração em vários agentes metabólicos humorais, incluindo glicose,

insulina, leptina e IGF-1, os quais, uma vez estimulados, levam à supressão da produção de estradiol – E_2 ^{12,58,59}. A consequência dessas ações diretas sobre o folículo é um reduzido *feedback* negativo no sistema hipotálamo-hipófise e uma secreção aumentada de FSH, que leva à estimulação da foliculogênese³⁸. Os estágios terminais de desenvolvimento folicular suportam o conceito de que o destino de cada folículo depende do balanço entre fatores estimulatórios e inibitórios que modulam o papel das gonadotrofinas^{8,55}. Na tabela 1 são apresentadas algumas associações conhecidas entre o balanço energético e a reprodução³⁸.

Tabela 1. Algumas associações conhecidas entre o balanço energético e a reprodução.

<i>Estágio metabólico</i>	<i>Consequências metabólicas</i>	<i>Efeitos na reprodução</i>
Balanço energético negativo	Pêrdida de peso	Inibição da secreção do GnRH pelo hipotálamo
	Disminuição no armazenamento graxo	Não há presença de pulsos de LH
	Debilidade muscular	Disminuição nas concentrações de FSH.
	Hipoinsulinemia	Inibição da foliculogênese
	Leptina baixa	Estradiol diminuído
	Supressão do sistema IGF	Alta sensibilidade a retroalimentação negativa
	Uréia aumentada	Anovulação Anestro
Balanço energético	Insulina normal	Secreção normal do GnRH hipotalâmico
	Glicose normal	Pulsatilidade normal de LH
	Leptina normal	Concentrações normais de FSH
	Sistema normal do IGF	Ovulação
	Uréia normal	Estro
Balanço energético positivo	Hiperinsulinemia	Secreção normal do GnRH hipotalâmico
	Hiperglicémia	Pulsatilidade normal de LH
	Leptina aumentada	Concentrações de FSH aumentadas
	Estímulo do sistema IGF	Aumento na foliculogênese
	Uréia normal mas pode estar aumentada se a dieta nitrogenada é alta	Estradiol diminuído
		Retroalimentação negativa diminuída
		Ovulação Estro

Adaptado de Scaramuzzi et al., 2006.

Em ovelhas, as populações foliculares são muito sensíveis ao estímulo nutricional, e a foliculogênese e a taxa de ovulação podem ser facilmente incrementadas por manipulações nutricionais. A manipulação da reprodução usando técnicas de manejo geral e de nutrição, para controlar a taxa de ovulação e a prolificidade tem baixo custo e pode ser usada em todas as regiões geográficas^{38,62}. O *status* do desenvolvimento folicular no momento das concentrações máximas de glicose e hormônios metabólicos pode ser um dos fatores que determinam se a taxa de ovulação aumentará ou não⁵⁸. Um certo nível de reservas de gordura pode ser requerido para o efeito da suplementação sobre a taxa de ovulação⁵. No entanto, os resultados de alguns pesquisadores⁵⁹ demonstraram que, ovelhas com diferenças de 0,6 ponto em seu escore de condição corporal, podem responder à suplementação de sete dias. Ovelhas subalimentadas com balanço energético negativo, evidenciaram um desvio nos modelos de desenvolvimento final do folículo dominante quando comparados com os animais controle, demonstrando a influência nutricional sobre a foliculogênese⁴⁵.

Ao nível hipotalâmico, influências nutricionais sobre a reprodução são qualitativas na fertilidade, por definir se o animal ovula ou não. Contudo, uma vez que este limiar é alcançado e os ciclos ovarianos estejam ocorrendo, a regulação nutricional torna-se quantitativa, atuando no folículo, para determinar a taxa de ovulação³⁷.

O estado nutricional dos animais, refletido em sua condição corporal, é determinante para manter uma adequada função reprodutiva^{9,57}. Alguns autores⁶³ registraram melhoria na eficiência alimentar, como resultado dos maiores teores de energia metabolizável nos lipídios em relação aos carboidratos e proteína, com o que também corroboram outros pesquisadores¹⁶, utilizando dietas com gordura protegida comercial. Ovelhas em moderada condição corporal, mas alimentadas acima de seus requerimentos para manutenção (*flushing*), durante as semanas antes da ovulação e da cobertura, têm taxas de ovulação e parição mais altas que aquelas fêmeas em condição corporal similar, alimentadas com ração para manutenção do peso vivo³¹.

A subnutrição tem efeitos sobre as características foliculares, evidenciados nos estágios tardios do desenvolvimento folicular, pois ovelhas alimentadas para balanço energético negativo demonstraram um desvio nos modelos de desenvolvimento do final da onda folicular,

quando comparadas aos animais controle⁴⁶. A pobre condição corporal é associada com reduzida fertilidade, caracterizada por atraso na manifestação estral e menor taxa de prenhez, além de consequências em longo prazo, refletidas na performance de seus produtos¹⁰.

A modificação da estacionalidade reprodutiva em ovelhas que tenham um moderado nível de reservas de gordura usando a nutrição como única ferramenta de manejo, parece ser difícil. No entanto, citam ainda que, em ambiente mediterrâneo, é possível vencer o efeito regulatório do fotoperíodo sobre a estacionalidade reprodutiva em ovelhas que tenham um nível de reservas de gordura moderadamente alto¹⁴. O peso corporal e o escore de condição corporal de ovelhas não foram alterados com a suplementação de curto prazo, mas aquelas fêmeas em baixa ou moderada condição corporal tiveram um aumento na taxa de ovulação após um período de suplementação de sete dias⁵⁹. Para o controle da taxa ovulatória, as ações dos sinais nutricionais chegando ao folículo ovariano são mais importantes que as modificações induzidas pela nutrição na atividade dos centros no cérebro que controlam a secreção de GnRH²⁰.

Desta forma, o mecanismo pelo qual incrementos nutricionais de curto tempo afetam o desenvolvimento folicular não envolve um aumento nas concentrações de FSH, mas pode envolver respostas às concentrações elevadas de insulina, glicose e leptina, atuando diretamente em nível ovariano, produzindo respostas agudas^{38,58}. A supressão nutricional da secreção de E_2 leva a aumentos compensatórios indiretos na secreção de FSH, rápidos e transitórios, o que estimula a foliculogênese e restaura a homeostase *feedback* negativa³⁸. Outros pesquisadores⁵⁰ levantaram a hipótese de que, em ovelhas submetidas à restrição alimentar e, em seguida, alimentadas à vontade, os pulsos de LH são interrompidos pela restrição e reiniciados por modificações na utilização de combustíveis metabólicos oxidáveis e pela insulina. O *pool* de folículos disponíveis para a ação da glicose e dos hormônios metabólicos pode ter um papel chave em estimular um aumento na taxa ovulatória⁵⁸.

A insulina

A insulina é um importante regulador da foliculogênese por causa de seu controle geral no fornecimento de glicose às células da teca e da granulosa, modulando a função folicular.

Assim, um incremento no fornecimento de glicose, mediado pela insulina nas células foliculares, pode ser crítico para o crescimento de folículos e a prevenção da atresia, aumentando o *pool* de folículos ovulatórios⁴³. O aumento do E_2 ativa receptores de membrana nas células β pancreáticas, levando a uma liberação aguda de insulina³⁴. Sendo a glicose a maior fonte de energia para o ovário, e os folículos tendo transportadores de glicose, um incremento no fornecimento de glicose e nos hormônios metabólicos aumentará a energia utilizável pelos folículos, bem como sua habilidade para crescer^{26,59}. O componente da dieta mais importante com respeito à função ovariana é a energia, particularmente derivada da glicose^{28,37}. As concentrações de glicose alcançam valores de pico cerca de três dias após o início da suplementação e, então, declinam^{58,59}.

Ao estro, ovelhas estudadas manifestaram⁴⁴, tanto em animais recebendo a dieta normal quanto naqueles subnutridos, picos nas concentrações de glicose, insulina e IGF-1, o que poderia estar relacionado a uma resposta aguda às práticas de detecção de estro (estresse), desencadeantes de uma reduzida utilização de glicose, assim como a um aumento na sensibilidade pancreática ao E_2 . O aumento visto no IGF-1 poderia estar relacionado ao coincidente pico de insulina, que levaria maior secreção hepática de IGF-1. Aumentos nas concentrações de insulina engrandecem a receptividade dos folículos ovarianos às gonadotrofinas e garantem a produção de IGF-1 hepático³³.

Num experimento⁶¹, o estímulo nutricional intermitente (dias 12 a 15 e 18 a 21 do ciclo estral) em cabras causou dois aumentos em forma de ondas nas concentrações de glicose e insulina, em resposta a cada tratamento de quatro dias com dieta de alta energia, demonstrando que a dieta intermitente pode ser mais efetiva que o tratamento constante para aumentar os níveis sanguíneos de glicose e insulina em estímulo nutricional de curto prazo. Ainda segundo estes autores, os primeiros quatro dias de suplementação nutricional influenciam, principalmente, a emergência de folículos ovulatórios por modular muito mais os níveis intrafoliculares de insulina e glicose do que a ação endócrina.

Já em outro trabalho⁵⁸, um grupo de ovelhas recebeu o dobro da dieta de manutenção, entre os dias 9 e 14 de um ciclo sincronizado com duas injeções de $PGF_2\alpha$, o que resultou em aumento das concentrações plasmáticas

de insulina do primeiro ao sexto dia de suplementação, em relação ao grupo controle, enquanto as concentrações de IGF-1 não apresentaram variações. No entanto, a ausência de aumento na taxa ovulatória observada neste experimento pode dever-se, segundo os autores, à baixa condição corporal dos animais, visto que sinais metabólicos atuando sobre um *pool* de maiores folículos pode ter melhores chances de salvá-los da atresia, aumentando a taxa ovulatória.

Nutrição e progesterona (P_4)

A P_4 parece ser um sinal endócrino chave governando o controle de aumentos periódicos nas concentrações séricas de FSH e o número de ondas foliculares em ovelhas cíclicas³. Há uma concentração mínima de P_4 necessária para a sobrevivência embrionária, e os resultados demonstraram que, mesmo nos estágios iniciais de prenhez, quando os requerimentos diretos de nutrientes para o crescimento do conceito são pequenas, a ingestão materna de nutrientes exerce influência direta²⁵.

Em borregas, a permanência em pastejo *ad libitum* de boa qualidade, pré-cobertura, deve ser reduzida no período pós-cobertura para maximizar sua performance reprodutiva, devido à relação inversa existente entre P_4 e nutrição²⁴. No entanto, ovelhas deslanadas que receberam *flushing* com leucena desde duas semanas pré-cobertura até duas semanas durante a cobertura não demonstraram diferenças significativas nas taxas de ovulação com aquelas não suplementadas³⁹. Por outro lado, os resultados obtidos por um grupo de pesquisa³⁶ demonstram o potencial do *flushing* para melhorar as taxas de parição de ovelhas suplementadas com diferentes concentrações de casca de soja, visando aumentar a ingestão de energia e proteína bruta, antes e durante a estação de cobertura. Ovelhas submetidas à pastagem melhorada por 12 dias apresentaram uma maior taxa de parição em relação aos animais controle, mesmo aquelas que perderam peso durante este período⁵⁹.

A produção metabólica de uma suplementação nutricional de tempo curto (3-7 dias) difere muito daquela de um período de seis a oito semanas de suplementação. Da mesma forma, as consequências metabólicas da suplementação alimentar de animais em balanço energético negativo serão muito diferentes daquelas de animais em balanço energético positivo. Os efeitos sobre

a foliculogênese ovariana também dependerão do estado metabólico do animal e da natureza da suplementação ³⁷.

Diferenças na taxa de *clearance*, mais do que nos níveis de secreção, podem explicar a aparente relação inversa entre nutrição e concentrações periféricas de esteroides ^{14,30}. Variações na função hepática podem, também, afetar a taxa de *clearance* metabólico dos hormônios esteroides por diminuir a produção ou *clearance* das proteínas de união a estes hormônios ³⁰.

Hormônios metabólicos no sangue

Modificações nas concentrações de hormônios metabólicos no sangue são importantes sinais que informam o *status* nutricional de mamíferos ^{21,22,35}. Metabólitos e hormônios metabólicos podem ser absorvidos do sangue e provocar respostas no útero e na glândula mamária com um maior grau de independência do controle central ²⁰. Altos níveis de fornecimento de energia na dieta podem reduzir a performance reprodutiva, por aumentar a taxa de *clearance* da P_4 e do E_2 ^{21,30}.

Parece que o efeito do estímulo nutricional de curto prazo, em termos de indução de aumentos na taxa de ovulação é mais fraco do que o estímulo nutricional de longo prazo em pequenos ruminantes. Um certo período de *status* metabólico aumentado, estimulando a emergência e crescimento de folículos ovulatórios é requerido em uma estratégia para promover a performance ovariana por estímulo nutricional de curto prazo ⁶¹. Num experimento ²¹ houve um predomínio do componente estático da nutrição das ovelhas sobre o *status* metabólico, demonstrando que este fator atua mais em nível local do que por modificar a secreção de hormônios periféricos. Em ovelhas alimentadas com dieta de cinco dias contendo alta energia e proteína (grão de tremço) houve uma tendência a um maior número de folículos de todos os tamanhos, sem variação no peso corporal dos animais, sugerindo que as respostas gonadais à nutrição estão mais associadas aos sinais metabólicos e nutricionais específicos do que com peso ou condição corporal ⁴³.

Uma alta ingestão de alimentos ou um alto conteúdo de gordura corporal podem estar associados com reduzida atividade estrogênica no plasma, a qual leva a menor sensibilidade hipotalâmica ao *feedback* negativo do E_2 ¹⁴. Porém, a efetividade da manipulação nutricional sobre

a taxa ovulatória não é consistente, o que sugere que um aumento nesta taxa dependa do *status* folicular no começo do tratamento nutricional, entre outros fatores ⁵⁸.

O cortisol

O cortisol interfere negativamente com os momentos de expressão dos eventos da fase folicular em várias vias, em ambos os níveis, ovariano e neuroendócrino ⁶. A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal suprime as funções reprodutivas através da ativação de neurônios CRH no núcleo paraventricular hipotalâmico, inibindo a secreção pulsátil de LH, resultando em reduzida atividade gonadal ²³. Os estressores afetam a secreção de pico de GnRH/LH por interferirem com um mecanismo opioidérgico no hipotálamo ¹⁰. Por suprimir a secreção pulsátil de LH, o cortisol pode prevenir ou atrasar o pico pré-ovulatório de E_2 e, por fim, o pico pré-ovulatório de LH ⁶. No entanto, os efeitos do cortisol sobre a ingestão alimentar e a função metabólica são dependentes de um *set-point* metabólico do hipotálamo, determinado pela estação do ano, cujas variações inatas parecem influenciar a via pela qual as concentrações elevadas de cortisol alteram a ingestão e outras variáveis metabólicas ¹⁸.

Em ovinos, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal do feto tem sido mostrado como susceptível à ingestão materna de nutrientes, principalmente em termos de restrição alimentar, e esta susceptibilidade mantém-se após o nascimento ¹⁹. Aumentos fisiológicos no cortisol plasmático suprimem agudamente a secreção de gonadotrofinas (1-2 h pós-elevação no cortisol), em ovelhas ovariectomizadas, em amplitude e frequência de pulsos, por uma ação maior sobre a responsividade hipofisária aos pulsos de GnRH, via receptores de glicocorticoides tipo II; por outro lado, o ambiente esteroide ovariano dentro da fase folicular, habilita o cortisol a suprimir a secreção pulsátil de GnRH, também via receptores de glicocorticoides tipo II ⁶.

O cortisol também tem um importante papel na manutenção da função do corpo lúteo, por inibir diretamente a secreção uterina de $PGF_2\alpha$ para suportar a implantação embrionária e o desenvolvimento inicial do embrião ^{11,56}. A sensibilidade do endométrio aos hormônios esteroides é crítica para prevenir a luteólise e para o reconhecimento materno da prenhez e sua manutenção e, desta forma, o destino do embrião ⁴⁴. O cortisol pode, ainda, suprimir a receptividade ovariana

ao FSH e ao LH, levando a uma redução na secreção de E_2 e, conseqüentemente, interferindo com o pico pré-ovulatório de LH, além de uma possível ação de comprometimento da resposta neuroendócrina ao *feedback* positivo do E_2 ^{6,54}. Concentrações elevadas de cortisol tiveram efeitos mínimos sobre os níveis circulantes de FSH e LH nas estações reprodutiva e não reprodutiva de ovelhas ovariectomizadas, enquanto levaram a um aumento na glicose plasmática nos dois períodos ¹⁸.

Os hormônios tireoideanos e o *status* metabólico

Os hormônios tireoideanos são considerados indicadores do *status* metabólico e nutricional dos animais, quando a ingestão de alimentos é marcadamente sazonal, e isto torna-se o maior fator na modificação do modelo sazonal dos perfis sanguíneos de hormônios tireoideanos ⁵¹. As concentrações dos hormônios tireoideanos foram semelhantes entre cabras alimentadas com 100% ou 150% de seus requerimentos nutricionais ³⁵. Pesquisadores¹ encontraram concentrações de triiodotironina (T_3) maiores na raça Santa Inês em relação às raças Texel e Ile de France, levando a uma maior ação termogênica para manter a homeotermia. Os hormônios tireoideanos permitem o aumento na receptividade ao *feedback* negativo de estradiol, mas são também requeridos para ciclos sazonais independentes de esteroides na frequência de pulso de LH ^{2,51}. O T_3 , cujas concentrações plasmáticas correlacionam-se, significativamente, com balanços de energia e nitrogênio, pode estimular, diretamente, a ingestão alimentar ao nível hipotalâmico, enquanto a quantidade e a qualidade do alimento ingerido são o maior determinante das concentrações plasmáticas de hormônios tireoideanos ⁵¹.

Metabólitos sanguíneos e o *status* nutricional

A avaliação do *status* nutricional de um rebanho pode ser realizada através da determinação de alguns metabólitos sanguíneos ⁽²⁸⁾. Para diagnóstico e estudo de respostas nutricionais no organismo, o perfil metabólico demonstra as principais vias bioquímicas do organismo, nas quais a glicose e o colesterol representam o metabolismo energético, enquanto a ureia, a albumina e as proteínas totais o metabolismo proteico ¹⁵.

O E_2 diminui o LDL-colesterol e aumenta o HDL-colesterol plasmáticos, sendo o decréscimo no LDL-

colesterol resultado do incremento da expressão hepática de receptor-LDL, o que aumenta o *clearance* da LDL plasmática e a secreção de colesterol na bile ¹³. Além disso, os estrógenos podem regular a quantidade de tecido adiposo branco em machos e fêmeas, uma vez que seu receptor está envolvido no metabolismo de glicose mediado pela insulina no tecido adiposo e músculo esquelético ³⁴.

O aumento na concentração de colesterol total no sangue ocorre em razão da elevação da demanda necessária para digestão, absorção e transporte de ácidos graxos de cadeia longa ingeridos e que estavam presentes nas fontes de gordura ^{15,52}. As concentrações séricas de colesterol, triacilglicerol, HDL e P_4 (entre os dias 10-14 do ciclo estral), mas não de LDL, foram significativamente aumentadas em ovelhas alimentadas com gordura protegida ¹⁶, durante um ciclo estral, quando comparadas com fêmeas sem esta suplementação. De forma similar, quando as dietas de ovelhas Pelibuey tinham baixa proporção de gordura protegida ou de gordura bovina, as concentrações de metabólitos lipídicos, de P_4 e o ganho de peso não apresentaram variações entre tratamentos ¹². O sobrepeso e o evidente aumento da condição corporal relacionam-se com variações no perfil lipídico e na conseqüente fertilidade da fêmea ⁵⁷.

As concentrações de triglicerídeos de cabras alimentadas com 100% e 150% de seus requerimentos nutricionais diferiram significativamente entre o início e o final do período experimental de seis meses³⁵. Vacas em lactação suplementadas com diferentes fontes de gordura (óleo de soja, grãos de soja, sais de cálcio de ácidos graxos) não demonstraram influências nas concentrações sanguíneas de glicose, triglicerídeos, colesterol-VLDL, proteínas totais, albumina, aspartato aminotransferase (AST), gama glutamil transferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA). Por outro lado, houve aumento nas concentrações sanguíneas de colesterol total e colesterol-LDL, quando comparadas aos animais mantidos com ração controle ¹⁵.

Aumentos nos níveis sanguíneos de glicose e insulina regulam a disponibilidade de glicose em nível folicular e a foliculogênese em ovelhas⁶¹. A homeostasia da glicose é um processo complexo que envolve comunicação intertecidual para manter os níveis sanguíneos de glicose em uma variação precisa ao longo do dia, independentemente da ingestão de nutrientes da dieta ²⁴. Um aumento no fornecimento de glicose mediado pela

insulina para as células foliculares pode ser crítico para o crescimento de folículos e a prevenção da atresia, o que aumenta o *pool* de folículos ovulatórios^{38,61}.

Dietas com alto conteúdo de proteína bruta ou proteína degradável no rúmen têm maiores níveis de ureia plasmática, devido ao baixo conteúdo de carboidratos degradáveis no rúmen ou a uma assincronia entre a degradação de proteína e a disponibilidade de energia no rúmen²⁸. Ovelhas com diferentes escores de condição corporal demonstraram estas diferenças também no *status* metabólico. Ovelhas com escore de condição corporal três exibiram um *status* metabólico mais balanceado, revelando bem estar nutricional e metabólico, refletido pelas concentrações sanguíneas intermediárias de glicose, glucagon, insulina, albumina e globulinas e baixos níveis de creatinina e ureia séricas⁷. Altas concentrações de ureia são deletérias à função reprodutiva, por motivos ainda não totalmente conhecidos, mas que podem envolver a redução nos níveis de P_4 , a presença de subprodutos do metabolismo proteico que podem afetar o ambiente uterino e alterar a sobrevivência espermática, do ócito ou do embrião, bem como potencializar a secreção de $PGF_2\alpha$ no útero²⁸.

As avaliações de glicose, ácidos graxos não esterificados e insulina proporcionaram uma informação confiável para o diagnóstico do *status* energético de ovelhas, além de albumina e ureia para *status* proteico e hormônios tireoideanos para *status* metabólico^{7,51}.

Conclusões

Estes dados sugerem que as ações locais ováricas dos nutrientes tem um rol importante na mediação dos efeitos nutricionais na foliculogênese. Contudo, mais estudos são necessários para a produção de ovinos em larga escala, do tipo “verde, ético e limpo”, a ativação da reprodução por meio de métodos nutricionais, de manejo ou do uso de menos hormônios exógenos.

Referências

1. Amaral DF, Barbosa OR, Gasparino E, Akimoto LS, Lourenco FJ. *et al.* Efeito da suplementação alimentar nas respostas fisiológicas, hormonais e sanguíneas de ovelhas Santa Inês, Ile de France e Texel. *Acta Sci Anim Sci* 2009; 31: 49-58.
2. Anderson GM, Connors JM, Hardy SL, Valent M, Goodman RL. Thyroid hormones mediate steroid-independent seasonal changes in luteinizing hormone pulsatility in the ewe. *Biol of Reprod* 2002; 66:701-706.
3. Bartlewski PM, Baby TE, Giffin JL. Reproductive cycles in sheep. *Anim Reprod Sci* 2011; 124: 259-268.
4. Blache D, Zhang S, Martin, GB. Dynamic and integrative aspects of the regulate of reproduction by metabolic status in male sheep. *Reprod Nut Devel* 2006; 46:379-390.
5. Blache D, Maloney SK, Revell DK. Use and limitations of alternative feed resources to sustain and improve reproductive performance in sheep and goats. *Anim Feed Sci and Tech* 2008; 147:140-157.
6. Breen KM, Karsch, FJ. New insights regarding glucocorticoids, stress and gonadotropin suppression. *Front in Neuroendoc.* 2006; 27:233-245.
7. Caldeira RM, Belo AT, Santos CC, Vasquez MI, Portugal, AV. The effect of body condition score on blood metabolites and hormonal profiles in ewes. *Small Rum Res* 2007; 68:233-241.
8. Campbell BK. The endocrine and local control of ovarian follicle development in the ewe. *Anim Reprod* 2009; 6:159-171.
9. Correa-Orozco A, Uribe-Velásquez LF. La condición corporal como herramienta para pronosticar el potencial reproductivo en hembras bovinas de carne. *Rev Fac Nac de Agro* 2010; 63: 5607-5619.
10. Dobson H, Fergani C, Routly JE, Smith, RF. Effects of stress on reproduction in ewes. *Anim Reprod Sci* 2012; 130:135-140.
11. Duong HT, Piotrowska-Tomala KK, Acosta TJ, Bah MM, Sinderewicz E. *et al.* Effects of cortisol on pregnancy rate and corpus luteum function in heifers: and *in vivo* study. *J Reproduc and Develop* 2012; 58:223-230.

12. Espinoza JL, Palacios A, Ortega R, Guillén A. Efecto de la suplementación de grasas sobre las concentraciones séricas de progesterona, insulina, somatotropina y algunos metabolitos de los lípidos en ovejas Pelibuey. Arch de Med Vet 2008; 40:135-140.
13. Faulds MH, Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. The diversity of sex steroid action: regulation of metabolism by estrogen signaling. J of Endoc 2012; 212:3-12.
14. Forcada F, Abecia JA. The effect of nutrition on the seasonality of reproduction in ewes. Reprod Nutr and Develop 2006; 46:355-365.
15. Freitas Júnior JE, Rennó FP, Prada e Silva LF, Gandra JR, Maturana Filho M. et al. Parâmetros sanguíneos de vacas leiteiras suplementadas com diferentes fontes de gordura. Ciênc Rural 2010; 40:950-956.
16. Ghoreishi SM, Zamiri MJ, Rowghani E, Hejazi, H. Effect of a calcium soap of fatty acids on reproductive characteristics and lactation performance of fat-tailed sheep. Pak J of Biol Sci 2007; 10:2389-2395.
17. Giraldo D, Uribe-Velásquez LF. Estrategias para mejorar la condición corporal posparto en vacas de carne. Biosalud 2012; 11:71-89.
18. Henry BA, Blache D, Dunshea FR, Clarke IJ. Altered "set-point" of the hypothalamus determines effects of cortisol on food intake, adiposity, and metabolic substrates in sheep. Dom Anim Endoc 2010; 38:46-56.
19. Long NM, Nathanielsz PW, Ford SP. The impact of maternal overnutrition and obesity on hypothalamic-pituitary-adrenal axis response of offspring to stress. Dom Anim Endoc 2012; 42:195-202.
20. Martin GB, Rodger J, Blache, D. Nutritional and environmental effects on reproduction in small ruminants. Reprod Fert and Dev 2004; 16:491-501.
21. Meza-Herrera CA, Ross T, Hallford D, Hawkins D, González-Bulnes A. Effects of body condition and protein supplementation on LH secretion and luteal function in sheep. Reprod in Dom Anim 2007; 42:461-465.
22. Meza-Herrera CA, Hallford DM, Ortiz JA, Cuevas RA, Sánchez JM. et al. Body condition and protein supplementation positively affect periovulatory ovarian activity by non LH-mediated pathways in goats. Anim Reprod Sci 2008; 106:412-420.
23. Mogi K, Ito S, Matsuyama S, Ohara H, Sakumoto R. et al. Central administration of Neuropeptide B, but not prolactin-releasing peptide, stimulates cortisol secretion in sheep. J of Reprod and Dev 2008; 54:138-141.
24. Mulvaney FJ, Morris ST, Kenyon PR, Morel PCH, West D.M. Effect of nutrition pre-breeding and during pregnancy on breeding performance of ewe lambs. Anim Prod Sci 2010; 50:953-960.
25. Muñoz C, Carson AF, McCoy MA, Dawson LER, O'connell NE. et al. Effect of plane of nutrition of 1- and 2-year-old ewes in early and mid-pregnancy on ewe reproduction and offspring performance up to weaning. Anim 2009; 3:657-669.
26. Muñoz-Gutiérrez M, Blache D, Martin GB, Scaramuzzi RJ. Ovarian follicular expression of mRNA encoding the type I IGF receptor and IGF-binding protein-2 in sheep following five days of nutritional supplementation with glucose, glucosamine or lupins. Reprod 2004; 128:747-756.
27. NRC, National Research Council. Nutrients requirements of small ruminants. Washington: National Academies Press, 2007.
28. Peixoto LAO, Osório MTM. Perfil metabólico proteico e energético na avaliação do desempenho reprodutivo em ruminantes. Rev Bras de Agroc 2007; 13:299-304.
29. Rawlings NC, Bartlewski PM. Clinical reproductive physiology of ewes. En: Youngqvist RS, Threlfall WR. (Eds.). Current Therapy in Large Animal Theriogenology. 2.ed. Saint Louis: Elsevier, 2007.
30. Renquist BJ, Adams TE, Adams BM, Calvert CC. Dietary restriction reduces the rate of estradiol clearance in sheep (*Ovis aries*). J of Anim Sci 2008; 86:1124-1131.

31. Rhind SM, Mcneilly AS. Effects of level of food intake on ovarian follicle number, size and steroidogenic capacity in the ewe. *Anim Reprod Sci* 1998; 52:131-138.
32. Robinson JJ. Nutrition and reproduction. *Anim Reprod Sci* 1996; 42:25-34.
33. Roche JR, Burke CR, Meier S, Walker CG. Nutrition x reproduction interaction in pasture-based systems: is nutrition a factor in reproductive failure?. *Anim Prod Sci* 2011; 51:1045-1066.
34. Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. The role of estrogen receptors in the control of energy and glucose homeostasis. *Steroids* 2008; 73:874-879.
35. Rosales-Nieto CA, Gamez-Vázquez HG, Gudino-Reyes J, Reyes-Ramírez EA, Eaton M. *et al.* Nutritional and metabolic modulation of the male effect on the resumption of ovulatory activity in goats. *Anim Reprod Sci* 2011; 51:115-122.
36. Santos GMG, Silva KCF, Casimiro TR, Costa MC, Mori RM. *et al.* Reproductive performance of ewes mated in the spring when given nutritional supplements to enhance energy levels. *Anim Reprod* 2009; 6:422-427.
37. Scaramuzzi RJ, Martin GB. The importance of interactions among nutrition, seasonality and socio-sexual factors in the development of hormone-free methods for controlling fertility. *Reprod in Dom Anim* 2008; 43:129-136.
38. Scaramuzzi RJ, Campbell BK, Downing JA, Kendall NR, Khalid M. *et al.* A review of the effects of supplementary nutrition in the ewe on the concentrations of reproductive and metabolic hormones and the mechanisms that regulate folliculogenesis and ovulation rate. *Reprod Nut and Dev* 2006; 46:1-16.
39. Selaive-Villaruel AB, Cavalcanti Neto CC, Freitas VJF. Efeito do *flushing* com feno de leucena (*Leucaena leucocephala* (Lam) de Wit) na taxa de ovulação de ovelhas deslançadas sem raça definida – SRD. *Rev Bras de Reprod Anim* 2002; 26:112-114.
40. Sgorlon S, Stradaoli G, Gabai G, Stefanon B. Variation of starch and fat in the diet affects metabolic status and oxidative stress in ewes. *Small Rum Res* 2008; 74:123-129.
41. Shaw DW, Farim PW, Washburn R. Effect of retinol palmitate rate and embryo quality in superovulated cattle. *Theriogenology* 1995; 44:51-58.
42. Silva JRV, Figueiredo JR, Hurk R. Involvement of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) system in ovarian folliculogenesis. *Theriogenology* 2009; 71:1193-1208.
43. Somchit A, Campbell BK, Khalid M, Kendall NR, Scaramuzzi RJ. The effect of short-term nutritional supplementation of ewes with lupin grain (*Lupinus luteus*), during the luteal phase of the estrous cycle on the number of ovarian follicles and the concentrations of hormones and glucose in plasma and follicular fluid. *Theriogenology* 2007; 68:1037-1046.
44. Sosa C, Abecia JA, Forcada F, Viñoles C, Tasende C. *et al.* Effect of undernutrition on uterine progesterone and oestrogen receptors and on endocrine profiles during the ovine oestrous cycle. *Reprod Fert and Dev* 2006; 18:447-458.
45. Sosa C, González-Bulnes A, Abecia JA, Forcada F, Meikle A. Short-term undernutrition affects final development of ovulatory follicles in sheep synchronized for ovulation. *Reprod in Dom Anim* 2010; 45:1033-1038.
46. Sosa C, Abecia JA, Carriquiry M, Vázquez MI, Fernández-Foren A. *et al.* Effect on undernutrition on the uterine environment during maternal recognition of pregnancy in sheep. *Reprod Fert and Dev* 2009; 21:869-881.
47. Souza MIL, Ramírez GFB, Uribe-Velásquez LF. Papel del factor de crecimiento semejante a insulina-1 (IGF-1) en la regulación de la función ovárica. *Biosalud* 2007; 6:149-159.
48. Souza MIL. Indução e sincronização de estro em ovelhas: desafios e potencial. *Rev Bras Reprod Anim* 2013; 37:220-225.

49. Szczesna M, Zieba DA, Klocek-Gorka B, Keisler DH. Interactive *in vitro* effect of prolactin, growth hormone and season on leptin secretion by ovine adipose tissue. *Small Rum Res* 2011; 100:177-183.
50. Szymanski LA, Schneider JE, Friedman MI, Ji H, Kurose Y, Blache D *et al.* Changes in insulin, glucose and ketone bodies, but not leptin or body fat content precede restoration of luteinizing hormone secretion in ewes. *J of Neuroendoc* 2007; 19:449-460.
51. Todini L. Thyroid hormones in small ruminants: effects of endogenous, environmental and nutritional factors. *Animal* 2007; 1:997-1008.
52. Uribe-Velásquez LF, Restrepo-Cadavid R, Osorio JH. Cambios en la secreción de los esteroides ováricos y de la hormona luteinizante durante el ciclo estral en la oveja – Una revisión. *Biosalud* 2010; 9: 64-78.
53. Uribe-Velásquez LF, Torres CAA, Valadares Filho SC, Cecon PR. Concentrações séricas de progesterona e colesterol em cabras mestiças alimentadas com dietas hiperlipídicas no início da gestação. *Rev Bras de Zoot* 1996; 25: 1017-1026.
54. Uribe-Velásquez LF, Torres CAA, Valadares Filho SC, Cecon PR. Concentrações séricas de progesterona e metabólitos lipídicos em cabras mestiças alimentadas com dietas hiperlipídicas durante o ciclo estral. *Pesq Agrop Bras* 1997; 32: 753-758.
55. Vélez-Marín M, Uribe-Velásquez LF. ¿Cómo afecta el estrés calórico la reproducción?. *Biosalud* 2010; 9: 83-95.
56. Uribe-Velásquez LF, Osorio JH, Correa-Orozco A. El cuerpo lúteo: Una visión inmunológica. *Biosalud* 2010; 10: 87-100.
57. Villa NA, Pulgarín EF, Tabares PA, Angarita E, Ceballos A. Medidas corporales y concentración sérica y folicular de lípidos y glucosa en vacas Brahman fértiles y subfértiles. *Pesq Agropec Bras* 2009; 44:1198-1204.
58. Viñoles C, Forsberg M, Martin GB, Cajarville C, Repetto J. *et al.* Short-term nutritional supplementation of ewes in low body condition affects follicle development due to an increase in glucose and metabolic hormones. *Reprod* 2005; 129:299-309.
59. Viñoles C, Meikle A, Martin GB. Short-term nutritional treatments grazing legumes or feeding concentrates increase prolificacy in Corriedale ewes. *Anim Reprod Sci* 2009; 113:82-92.
60. Webb, R., Gong, JG, Armstrong DG. Control of follicular growth: local interactions and nutritional influences. *J of Anim Sci* 2004; 82:63-74.
61. Zabuli J, Tanaka T, Lu W, Kamomae H. Intermittent nutritional stimulus by short-term treatment of high-energy diet promotes ovarian performance together with increases in blood levels of glucose and insulin in cycling goats. *Anim Reprod Sci* 2010; 122:288-293.
62. Zachut M, Arieli A, Lehrer H, Argov N, Moallen U. Dietary unsaturated fatty acids influence preovulatory follicle characteristics in dairy cows. *Reprod* 2008; 135:683-692.
63. Zinn RA, Plascencia A. Effects of forage level on the comparative feeding value of supplemental fat in growing-finishing diets for feedlot cattle. *J of Anim Sci* 1996; 74:1194-1201.