

# Factor de crecimiento semejante a insulina tipo 1 (IGF-1) en la reproducción de la hembra bovina

REVISIÓN DE  
LITERATURA



José Leonardo Ruiz Arboleda<sup>1</sup>, Luis Fernando Uribe-Velásquez<sup>2</sup>,  
José Henry Osorio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Ciencias Veterinarias (CIENVET), Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

<sup>2</sup>Departamento de Salud Animal, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias-UNESP, Sao Paulo, Brasil.

lfuribe@ucaldas.edu.co

(Recibido: agosto 24, 2011; aprobado: octubre 4, 2011)

**RESUMEN:** El factor de crecimiento similar a insulina (IGF-I), juega un importante papel en la reproducción del ganado bovino, en aspectos relacionados con la fertilidad, actuando como una señal de monitoreo de los eventos reproductivos cuando están dadas todas las garantías nutricionales requeridas para la reproducción. El IGF-I puede ser usado como un examen de selección de potencial reproductivo especialmente para vacas de alta producción lechera cuya capacidad reproductiva se vea afectada. Sin embargo, el IGF-I no es pronosticador de eventos reproductivos, pero sí un indicador indirecto de la capacidad de un animal para lograr reproducirse, por lo que este factor de crecimiento no sería de aplicación clínica en la industria ganadera pero sigue siendo importante en el estudio de la relación entre nutrición y reproducción. El propósito de este escrito es mostrar varios estudios que soportan la importancia del IGF-I en la reproducción de la hembra bovina y su relación con la nutrición.

**Palabras clave:** folículo, hormona, lipoproteína, luteinizante, lúteo

## Insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the reproduction of female livestock

**ABSTRACT:** Insulin-like growth factor-I (IGF-I) plays an important role in livestock reproduction in aspects related with fertility, acting as a monitoring signal that allows reproductive events to occur when nutritional conditions for successful reproduction are reached. IGF-I can be used as a reproductive potential selection test especially for high milk production cows whose reproductive capacity can be affected. However, IGF-I is not a predictor of reproductive events, but rather an indirect forecaster of the suitability of the animal to achieve reproduction, reason why this growth factor would not be of clinical application in the livestock industry but continues to be important in the study of the relationship between nutrition and reproduction. The purpose of this article is to show several studies that support the importance of IGF-I in female cattle reproduction and its relationship with nutrition.

**Key words:** follicle, hormone, lipoprotein, luteinizing, luteum

## Introducción

La reproducción es fundamental para la ganadería tanto de producción láctea como cárnica. Las explotaciones bovinas dependen en gran medida de la capacidad de una ternera para llegar a la pubertad a una edad adecuada, mantener la ciclicidad estral, lograr la preñez hasta llegar a feliz término. Después del parto, la eficiencia productiva depende en gran medida de los eventos reproductivos como la involución uterina y el desarrollo folicular. Todos estos eventos reproductivos son controlados por varias hormonas y metabolitos, entre los que tenemos el factor de crecimiento semejante a insulina tipo I (IGF-I). Este péptido se produce en los órganos de importancia reproductiva como el hipotálamo, los ovarios, oviductos y útero. Sin embargo, la mayoría del IGF-I que se mide en la sangre es producido por el hígado.

La concentración en la sangre del IGF-I es un rasgo hereditario en el ganado bovino. El IGF-I endocrino se asocia con varias características reproductivas, tales como la edad al primer parto, la tasa de concepción y concepción al primer servicio. La principal aplicación es la posible utilidad de la concentración de IGF-I como un factor de predicción del éxito reproductivo. Sin embargo, después de casi dos décadas de investigación, no hay ninguna indicación clara de que el IGF-I se pueda utilizar como un indicador preciso de la capacidad reproductiva en bovinos. En la presente revisión se discutirá el papel de IGF-I en los eventos reproductivos de la hembra bovina y su importancia como una herramienta de evaluación endocrina para la reproducción.

## El factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 en la fisiología del sistema reproductivo de la hembra bovina

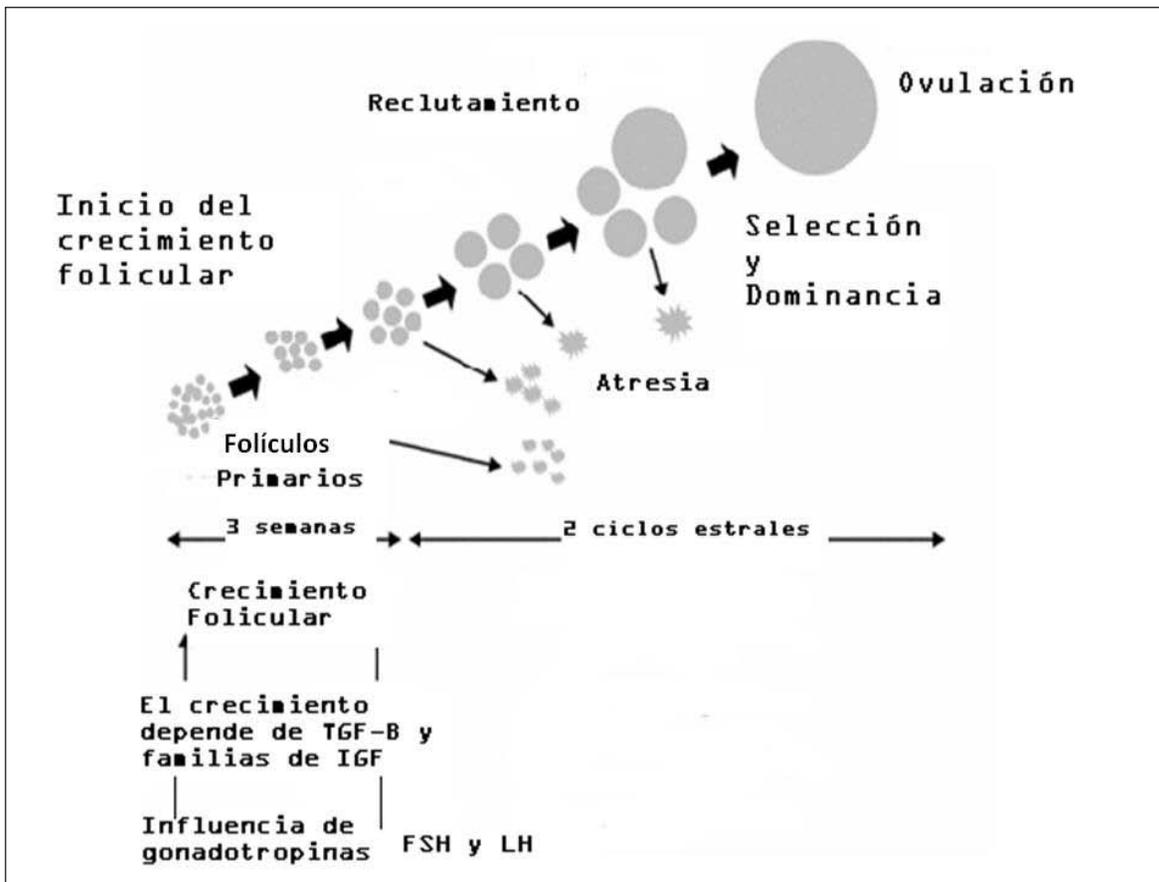
### Generalidades del IGF-1 en el sistema reproductivo de la hembra bovina

El factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) es un polipéptido sintetizado en órganos de importancia reproductiva como el hipotálamo, ovario, oviducto y el útero, además de la placenta, el corazón, el pulmón, el riñón, el hígado, el páncreas, el bazo, el intestino delgado, el intestino grueso, el cerebro, la médula ósea y la hipófisis. Los principales tejidos diana afectados en combinación con la hormona del crecimiento son los músculos, cartílagos, huesos, hígado, riñones, nervios, piel, ovarios y pulmones (Daftary & Gore, 2005).

El IGF-I cumple un papel importante en la reproducción de la hembra bovina, tanto directamente cumpliendo funciones sobre el sistema reproductivo como indirectamente siendo indicador de una aceptable condición corporal y aptitud reproductiva (Velázquez et al., 2008).

El IGF-1 es de naturaleza peptídica y se origina en las células de la teca del ovario. Además, participa en el crecimiento, desarrollo y maduración folicular, juega un papel importante en la foliculogénesis inducida por las gonadotropinas, en la esteroidogénesis ovárica y en la función del cuerpo lúteo (CL) así como la actividad de la pituitaria y del hipotálamo (Lenz et al., 2007) (Figura 1).

### Exigencia de los factores de crecimiento en diferentes etapas del desarrollo folicular



**Figura 1.** Representación esquemática de la exigencia de los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF $\beta$ ) y las familias del factor de crecimiento semejante a insulina (IGF) y gonadotropinas en las diferentes etapas del desarrollo del folículo ovárico en bovinos. Los factores de crecimiento parecen ser importantes tanto en la fase inicial como en el crecimiento folicular temprano, mientras que las gonadotropinas son esenciales para la fase final del crecimiento del folículo. Tomado de Webb et al. (2004).

En las hembras no gestantes, los receptores para IGF-1 son expresados en las células de la granulosa del ovario, en el epitelio secretor del oviducto y de las glándulas endometriales del útero, y se ha relacionado con marcadores de salud folicular y desarrollo de receptores para gonadotropinas, enzimas esteroideogénicas y marcadores de replicación celular. La elevación plasmática del IGF-1 está ampliamente asociada con el estradiol y se torna importante no solamente para el desarrollo folicular, sino también para promover de forma directa la supervivencia del espermatozoide o del embrión precoz (Lenz et al., 2007).

Es importante recordar que las concentraciones circulantes de IGF-1 se alteran en las vacas con

la edad, las cuales disminuyen progresivamente hasta la madurez. El aumento gradual en las concentraciones de IGF-1 durante la gestación, seguido por la disminución alrededor del parto, se ve reflejado en la capacidad del establecimiento de la gestación (Coffey et al., 2006).

#### IGF-I durante la pubertad

La pubertad en hembras bovinas se logra con la manifestación del primer estro seguida de la ovulación y el desarrollo de un cuerpo lúteo (CL). El principal factor endocrino que regula el inicio de la pubertad en hembras bovinas, es la liberación tónica mayor de pulsos de la hormona luteinizante (LH) durante el período peripuberal (50 días antes de la pubertad), que

favorece el desarrollo de folículos en el ovario con el consiguiente incremento de la producción de estradiol capaz de inducir el estro y el aumento preovulatorio de las gonadotropinas (Rawlings et al., 2003). De hecho, el peso y la condición corporal se ha sugerido que son los dos principales factores que afectan el inicio de la pubertad en bovinos (Abeygunawardena & Dematawewa, 2004).

La concentración circulante de IGF-1 está estrechamente asociada con el peso corporal durante el crecimiento de las novillas prepúberes, lo cual se ha comprobado en estudios, en los cuales las novillas al aproximarse a la pubertad presentan aumentos en la concentración de IGF-I (Maciel et al., 2004).

Las novillas bien alimentadas alcanzaron la pubertad más rápido en comparación con los animales de alimentación restringida, lo que se asoció con un menor nivel de IGF-I en la sangre inducida por la restricción alimentaria (MacDonald et al., 2005). Durante el ayuno en novillas prepúberes con restricción de la frecuencia de alimentación, los pulsos de LH se redujeron con la concomitante disminución de la concentración periférica de IGF-I, y aunque estas asociaciones pueden ser simples correlaciones en lugar de relaciones de causa-efecto, la evidencia indica que el IGF-I es un mediador importante del metabolismo implicado en la aparición de la pubertad en novillas (León et al., 2004). La edad a la pubertad no difiere en vaquillas de carne seleccionada de alta o baja las concentraciones de IGF-I, lo que podría explicarse en parte por el hecho de que el IGF-I, a pesar de un importante mediador de la pubertad, no es el único factor que determina el inicio de la pubertad (Rawlings et al., 2003).

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que los niveles de IGF-I son diferentes entre las novillas que alcanzan la pubertad más temprano y las que lo hicieron más tarde, solo durante el período prepuberal, y no en el momento de la pubertad (Velázquez et al., 2008).

### **El IGF-1 en la foliculogénesis y en el ovario**

En los folículos grandes, las concentraciones de IGF-1 son positivamente correlacionadas con sus niveles séricos. Además, el IGF-1 estimula la proliferación y la esteroidogénesis de las células ováricas, actuando en el ovario como un mecanismo de amplificación para la acción de gonadotropinas facilitando el desarrollo folicular (Lenz et al., 2007).

El IGF-1 en las células de la granulosa es un potente estimulante en la liberación de progesterona y oxitocina y se encuentran en concentraciones elevadas en los folículos grandes y, su síntesis, es estimulada mediante la acción sinérgica de la hormona folículo estimulante (FSH) y el estradiol. En bovinos, el IGF-1 aumenta la liberación de LH estimulada por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (Lenz et al., 2007; Sudo et al., 2007).

Lenz et al. (2007) evidenciaron la capacidad del ovario para producir IGF-1, en las células de la teca interna y la membrana de las células de la granulosa, observándose una mayor expresión de RNAm para IGF-1 en la fase lútea inicial. Al no encontrar la expresión de RNAm para IGF-1 en folículos dominantes estrógeno activos e inactivos de vacas pre y posparto, se concluyó que el IGF-1 del fluido folicular se deriva del hígado (Spicer, 2007).

El mecanismo de inhibición en la producción del IGF-1 es activado por la insulina, la FSH y el cortisol (Lenz et al., 2007).

El aumento en la síntesis de IGF-1 estimula la actividad de la aromatasas e incrementa el número de receptores para LH, además de mediar las acciones de la hormona del crecimiento (GH) sobre la función folicular. La amplificación de la respuesta a la FSH culmina mediante los factores de regulación autocrina (IGF-1, entre otros), al final de la selección folicular, con la expresión y síntesis de receptores de LH en las células de la granulosa. También la LH estimula el sistema aromatasas, suprime y apoya la FSH

en la manutención del folículo y mantiene la dominancia hasta el momento de la ovulación (Lenz et al., 2007; Spicer, 2007).

El descenso en las concentraciones séricas e intrafoliculares de IGF-1 debilita la actividad del ovario para sintetizar estradiol, una vez que este factor estimula las células de la granulosa en la producción estrogénica. El IGF-1, parece mediar los efectos de la FSH y de los estrógenos, facilitando la maduración del ovocito, además, el IGF-1 y el IGF-2 determinan el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de las células foliculares. Las acciones más importantes del IGF ovárico se observan cuando el IGF actúa, sinérgicamente, con las gonadotropinas, debido a la habilidad del IGF para aumentar no solo los números de receptores para FSH y LH, sino también la actividad de los sistemas receptores de segundos mensajeros para estas hormonas. Al mismo tiempo, las gonadotropinas incrementan la expresión de receptores para IGF-1 (receptores tipo I) y pueden incrementar la síntesis de este factor en las células de la granulosa (Lenz et al., 2007; Sudo et al., 2007).

La FSH y la LH disminuyen la producción de IGF-1, tal vez, el surgimiento de la LH, y secundariamente el de la FSH, inhiban la producción intraovárica de este factor de crecimiento, para prevenir la prematura diferenciación de las células de la granulosa de folículos en crecimiento.

La biosíntesis del estradiol y de la progesterona es regulada, diferencialmente, por el IGF-1, dependiendo del tamaño de los folículos de los cuales las células fueron obtenidas. Las concentraciones más elevadas de IGF-1 en el fluido folicular de folículos grandes, se debe al mayor número de células de la granulosa en aquellos folículos grandes y no a la mayor producción de IGF-1; estas concentraciones fueron encontradas en vacas.

Se verificaron concentraciones aumentadas de RNAm para IGF-1 y sus receptores, antes de la ovulación, en el periodo de alta dominancia

del estradiol, en comparación con la fase lútea, lo que sugiere que las acciones del IGF son, primariamente, dentro del tejido del oviducto, posiblemente para aumentar la secreción de proteínas en su lumen, proporcionando un ambiente favorable a la fertilización y al desarrollo embrionario inicial. En ovejas, durante el estro, las concentraciones de RNAm para IGF-1 son máximas en las capas mucosa y muscular de la pared del oviducto y en el endometrio y miometrio.

Aunque las gonadotropinas presentan un papel primario en el control del crecimiento y desarrollo folicular ovariano, otros factores están involucrados en el proceso de la foliculogénesis. El IGF-1 es uno de estos muchos factores de crecimiento, con funciones especialmente en la regulación de las células de las granulosa y potentes acciones en la proliferación, diferenciación y esteroidogénesis de estas células. No obstante, también hay participación de la hormona del crecimiento y de la insulina en el ovario. Además, existe una compleja interrelación entre las gonadotropinas, los factores de crecimiento, los esteroides y otras hormonas en el control del desarrollo folicular (Lenz et al., 2007).

La concentración de IGF-1 en la sangre es un rasgo de alta heredabilidad en el ganado bovino (Swali & Wathes, 2006). El IGF-I endocrino se ha asociado con varios rasgos reproductivos, como la edad en el primer parto, la tasa de concepción al primer servicio y ovulaciones dobles (Yilmaz et al., 2006; Brickell et al., 2007). La principal aplicación de estas relaciones es la posible utilidad de la concentración circulante de IGF-I como un factor de predicción del éxito reproductivo. De hecho, se ha sugerido que la fertilidad futura de terneras prepúberes puede ser calculada a través de la medición de la concentración de IGF-I circulante (Taylor et al., 2004). Sin embargo, las investigaciones no indican claramente que el IGF-I se pueda utilizar como un factor de predicción preciso del rendimiento reproductivo del ganado bovino.

Experimentos han mostrado que el péptido ovárico principal es el IGF-II, el cual se expresó significativamente en células de la teca y en comparación con la expresión fue mucho más baja para ARNm de IGF-I en los cuerpos lúteos (Armstrong et al., 2000). La producción local de IGF-II puede ejercer importantes efectos paracrinós-autocrinós sobre la fisiología del ovario a través del receptor de IGF-I (Spicer et al., 2004). Varios estudios han demostrado que la aplicación exógena de IGF-I, es un potente estimulador del desarrollo de los folículos y la secreción de estradiol en ovejas, y en bovinos, con una presunta deficiencia de receptor de hormona del crecimiento (GH), mostró una reducción significativa en plasma de IGF-I, disminución del número de folículos en el ovario y detención del desarrollo de la primera onda folicular dominante sin cambios en concentración de (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol. Además, en la especie bovina los receptores de IGF-I se expresan también en el cerebro (Li et al., 2007). El IGF-I detectado en cerebro es de origen periférico en su mayoría y sigue en investigación si la asociación entre IGF-I endocrino y la actividad reproductiva es una relación de causa-efecto. Además, aunque es más probable una función endocrina de IGF-I en la actividad ovárica, una acción paracrina de IGF-I es probablemente más influyente a nivel de los oviductos y útero.

### **IGF-I durante el ciclo estral**

Después de la pubertad, las hembras bovinas tienen que mantener su ciclicidad estral a fin de lograr finalmente la gestación, y está demostrado que el IGF-I puede influir tanto en los folículos como en la actividad lútea. La participación del IGF-I durante la ciclicidad estral se ha ilustrado en un modelo de anovulación nutricional inducida. En este modelo, la restricción de la dieta disminuyó gradualmente la concentración periférica de IGF-I, la ciclicidad y por ende la ovulación (Velázquez et al., 2008). El plasma de estos animales fue menos efectivo en estimular la proliferación de células de la granulosa que el plasma de terneras cíclicas (Spicer et al., 2008). En particular, no parece existir una relación entre

IGF-I, los cambios y secreción de LH y FSH en las vaquillas con insuficiencia ovárica, inducida por la restricción alimenticia (Velázquez et al., 2008).

Una moderada disminución del consumo de alimento reduce el tamaño de los folículos grandes sin afectar a las concentraciones de IGF-I en el plasma y el líquido folicular de novillas cíclicas. La concentración sérica de IGF-I no se asocia con la variación en el número de folículos ováricos durante las ondas foliculares del ganado lechero (Burns et al., 2005). El IGF-I derivado del hígado se puede disminuir considerablemente sin afectar la concentración intrafolicular de IGF-I, y en condiciones patológicas, como la enfermedad quística ovárica, la concentración de IGF-I intrafolicular puede ser inferior a las concentraciones séricas (Spicer et al., 2008).

Novillas pospúberes en balance energético negativo tuvieron una menor concentración plasmática de IGF-I, cuerpo lúteo más pequeño y menos progesterona que las vaquillas en balance energético positivo, pero cuando las concentraciones de IGF-I en estos animales fueron restauradas con somatotropina bovina, el peso o el contenido de progesterona en cuerpos lúteos no fueron afectados, por lo que se concluye que el sistema IGF-1 intraovárico es de mayor importancia que el sistema endocrino para la función lútea. Durante el periodo preovulatorio, hay un aumento del IGF-I circulante tanto en ganado de carne como de leche, además se afirmó que el IGF-I en plasma medido dos veces por semana, aumentó transitoriamente durante la fase folicular y disminuyó durante la fase lútea del ciclo estral (Kawashima et al., 2007).

### **IGF-I endocrino en bovinos durante la gestación**

Después de la concepción, el embrión tiene que atravesar el oviducto, implantarse en el útero y se convierte en un feto viable que se entregará como una descendencia sana al final de la gestación. El IGF-I podría influenciar la supervivencia de embriones directamente después de su traslado al

lumen del tracto reproductivo, o indirectamente a través de acciones en el ovario, oviducto o útero (Peña et al., 2007; Velázquez et al., 2008). En embriones se ha demostrado claramente que el IGF-I puede ejercer un efecto positivo en la preimplantación de la especie bovina y el desarrollo del embrión (Lima et al., 2006; Stefanello et al., 2006). En embriones tratados con IGF-I, se logró una tasa de preñez más alta después de la transferencia a las receptoras (Block & Hansen, 2007). Los efectos sobre el embrión son mediados por la acción directa de IGF-I, lo cual es apoyado por la presencia de receptores de IGF-I sobre el embrión durante el desarrollo preimplantacional, pero sigue siendo incierto si el IGF-I circulante en realidad llega al embrión, ya que no hay ninguna correlación entre las concentraciones de IGF-I en plasma y el líquido luminal uterino (Bilby et al., 2006). Por otro lado, la alta expresión de receptores IGF tanto en el oviducto como en las glándulas endometriales del útero, sugiere que el IGF-I endocrino podría tener un importante efecto indirecto a través de alteraciones de la secreciones del tracto respiratorio, de lo cual depende la supervivencia del embrión (Fenwick et al., 2008).

El embrión debe alcanzar un tamaño adecuado en el día 16 de gestación, con el fin de producir suficiente interferón-tau para prevenir la luteólisis y lograr éxito en el reconocimiento del embarazo (Robinson et al., 2006). La producción de interferón-tau por el embrión depende en gran medida de un adecuado patrón de secreción de la progesterona, derivada de la gestación, especialmente durante la primera semana después de la ovulación (Mann et al., 2006). El IGF-I estimula la producción de progesterona pero, como se mencionó antes, concentraciones circulantes de IGF-I no parecen estar directamente relacionadas con la función del cuerpo lúteo (CL), y cualquier efecto beneficioso del IGF-I en la supervivencia de embriones bovinos no parece estar mediada por la secreción de interferón-tau (Block, 2007; Block et al., 2007).

Los incrementos en la sangre de los niveles de IGF-I, aumentaron la probabilidad de la

concepción en el ganado lechero (Taylor et al., 2004). Por el contrario, hubo una falta de asociación entre estos parámetros en los modelos de transferencia de embriones (Hidalgo et al., 2004). Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas en la gestación en tipos de ganado de carne seleccionados por las concentraciones altas o bajas de IGF-I (Yilmaz et al., 2006). El IGF-I podría ser el medio paracrino más influyente durante los primeros días de gestación, y esto no se puede reflejar en las concentraciones periféricas, al comienzo de la preñez, pero más avanzada la gestación la concentración en plasma de IGF-I de vacas preñadas es más alta que en las que no están gestando, y la diferencia se incrementa después de la concepción y logra significado estadístico 15 semanas posconcepción. Durante el primer y segundo trimestre, la concentración circulante de IGF-I comienza a disminuir poco a poco a comienzos del tercer trimestre, lo cual es causado por el patrón de ingesta de alimentos durante el periodo gestacional.

En algunas investigaciones, se ha informado que el ganado con fetos hembras tenía mayores niveles séricos de IGF-I que las hembras preñadas con fetos machos, y cuando eran gemelares tuvieron menor concentración de IGF-I circulante que las vacas con un feto único durante los últimos trimestres de la gestación. Estudios posteriores, han encontrado que el sexo del feto no tuvo ningún efecto en concentraciones de IGF-I, y que no hubo diferencia entre las vacas gestando 1 o 2 fetos (Echternkamp et al., 2006).

En todas las especies estudiadas, la producción local de IGF-II parece ser el principal regulador del crecimiento de la placenta (Forbes & Westwood, 2008).

Utilizando un modelo de cobayas en el que se infundió a la madre IGF-I a principios de la gestación, se demostró que la IGF-I apareció para desviar nutrientes de la madre al embrión, mediante el aumento de transporte de la glucosa (metil-D-glucosa) y aminoácidos ácidos (ácido amino-butírico) a la placenta (Sferruzzi-Perri

et al., 2006). Este aumento del suministro de nutrientes, se reflejó en un aumento concomitante en el peso fetal a corto plazo en un 17% (Sferruzzi-Perri et al., 2007). Hasta ahora los estudios experimentales no han sido desarrollados en bovinos para abordar el papel del IGF-I derivado del hígado de la madre en el crecimiento fetal. La supervivencia y la generación de datos es importante, ya que la desnutrición fetal se produce con frecuencia en la producción ganadera (Wu et al., 2006).

### **IGF-I en el período posparto**

La rentabilidad de las empresas lecheras y de carne, se basa en gran medida en la función reproductora del rebaño durante el periodo posparto y después del parto. Una fertilidad normal concomitante es esencial para maximizar la eficiencia reproductiva en el ganado, lo que es importante no solo para mantener un intervalo entre partos anuales, sino también porque está relacionado con la vida productiva de la vaca.

El anestro posparto es más corto en el ganado de leche que en el ganado de carne, y aunque es modulado por varios factores, el principal determinante de esta condición es la nutrición (Montiel & Ahuja, 2005).

El balance de energía de la hembra bovina después del parto, es de crucial importancia para la reanudación de la ciclicidad normal, lo que está muy relacionado con las concentraciones circulantes de la IGF-I (Wathes et al., 2007a). El consumo de materia seca y la ganancia media diaria de peso en las primeras semanas de la lactancia, se correlacionan positivamente con la concentración de la IGF-I en la sangre. En vacas de carne las concentraciones plasmáticas de la IGF-I durante el período posparto, aumentaron linealmente hasta el día de la primera ovulación, lo cual se relacionó significativamente con la duración del anestro (Roberts et al., 2005). Del mismo modo, las vacas lecheras con folículos preovulatorios normales durante las primeras semanas después del parto, suelen presentar una mayor concentración de la IGF-I en la sangre

durante este periodo, en comparación con los animales que desarrollan ovarios inactivos, quistes foliculares y cuerpo lúteo persistente (Butler et al., 2006). Además, una reducción en la frecuencia de ordeño tiende a aumentar el IGF-I, relacionándolo con una disminución en el intervalo a la primera ovulación (Patton et al., 2006).

Las concentraciones del IGF-I en la sangre pueden disminuir en los últimos días de la gestación, e ir a un punto más bajo en las primeras semanas posparto, para comenzar a elevarse posteriormente.

En bovinos sometidos a una circulación reducida del IGFI, es probable que haya una menor respuesta en la reproducción durante el período posparto. Por lo tanto, el IGF-I endocrino es un indicador de la competencia metabólica para el restablecimiento de la fertilidad durante el periodo posparto, tanto en bovinos de leche como de carne (Wathes et al., 2007b).

### **El factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-I) y su relación con el estado nutricional de la hembra bovina**

El IGF-1 de origen periférico se involucra como modulador nutricional del eje neuroendocrino reproductivo, y se sabe que los niveles circulantes de este factor de crecimiento están elevados durante la pubertad de los rumiantes. Además, el IGF-1 presenta un consistente papel endocrino en el control nutricional de la secreción de LH en la hipófisis, y se ha demostrado que el IGF-1 exógeno actúa como estimulante en la secreción de la misma (Lenz et al., 2007).

Durante un ayuno de 48 horas, se observó que las concentraciones séricas del IGF-1 en vacas disminuyen significativamente, en cuanto las del fluido folicular no se alteran, lo que sugiere que las producciones hepática y ovárica de este factor de crecimiento están bajo diferentes sistemas de control. Colectivamente, estos resultados indican que en bovinos las células de la granulosa y una

menor extensión de las células tecales pueden contribuir con una porción del IGF-1 y del IGF-II intrafolicular (Lenz et al., 2007).

Durante periodos de subnutrición, cuando la insulina y la LH están reducidas, un descenso en el mecanismo inhibitorio sobre la producción intraovárica de IGF-1, puede ayudar a la continuidad de la función folicular, por manutención de los niveles intrafoliculares de IGF-1. Contrariamente, los autores afirman que durante periodos de estrés, cuando los niveles sistémicos de cortisol están elevados, un aumento en el mecanismo inhibitorio sobre la producción intraovárica de IGF-1, puede contribuir a la reducción de la función reproductiva. En vacas de leche durante el posparto inicial, el IGF-1 ayuda a predecir el estado nutricional y reproductivo. Vacas con una elevada condición corporal durante el periodo seco o parición, pierden más su condición corporal posparto y tienen un periodo más profundo y más largo del equilibrio energético negativo, una más pobre función hepática y niveles más bajos del IGF-1 al empezar el posparto. Así, una desnutrición crónica reduce las concentraciones plasmáticas del IGF-1 (Lenz et al., 2007).

Las diferencias en el consumo voluntario de materia seca durante la gestación, podrían explicar que la cantidad de nutrientes en la ingesta tiene una influencia mayor que las reservas de energía del cuerpo sobre el IGF-I en el plasma de las vacas gestantes (Lents et al., 2005).

El balance energético es el resultado de la diferencia energética entre las necesidades del animal y los aportes alimentarios. Durante las 2-4 últimas semanas de gestación se produce un aumento sustancial de las necesidades energéticas, debido al desarrollo fetal y a las necesidades de síntesis de calostro, situación que se acompaña de una disminución en el consumo de materia seca. Estas dos circunstancias son, con frecuencia, responsables del desarrollo de un balance energético negativo que se inicia unas

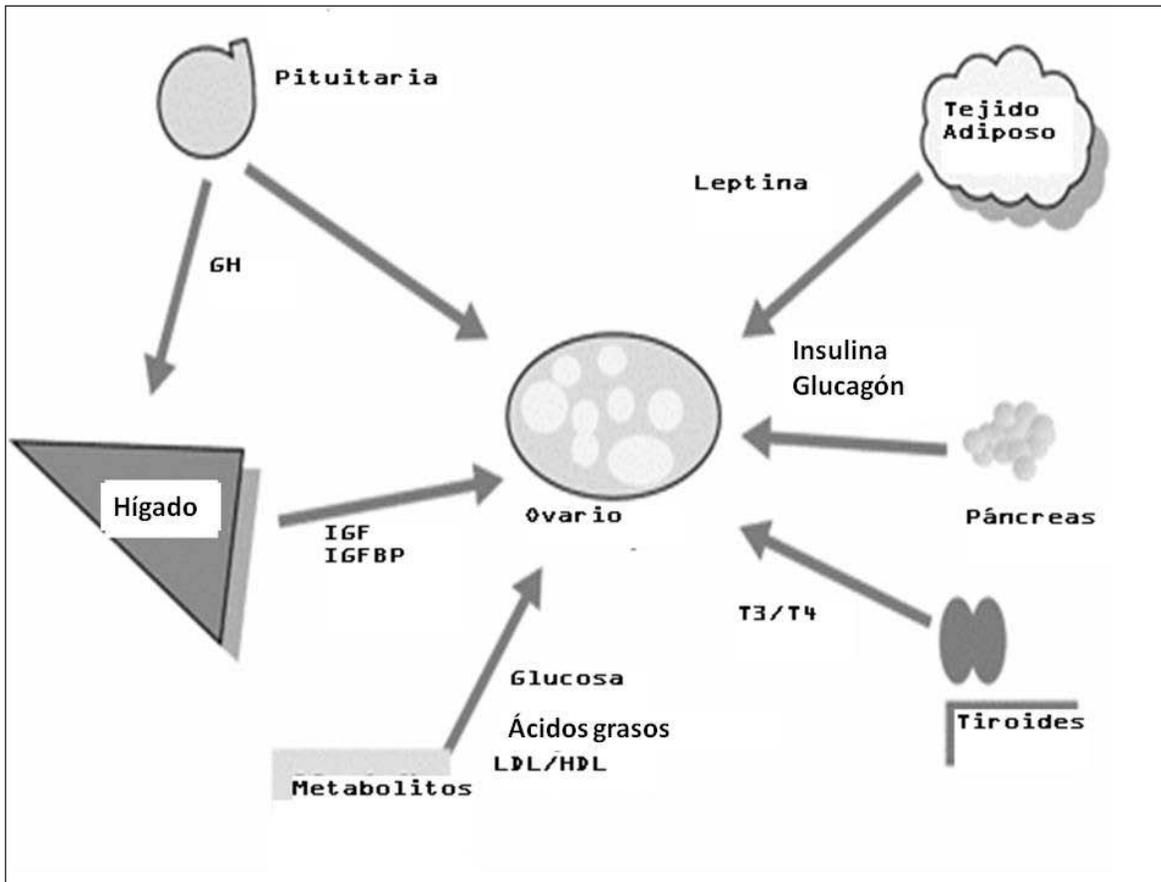
semanas antes del parto, lo que conlleva a niveles bajos de insulina y glucosa en sangre (Crespi et al., 2006).

Hay una creciente evidencia del efecto de la nutrición en el desarrollo de folículos. La dieta también se ha correlacionado positivamente con la tasa de crecimiento y el tamaño del folículo ovulatorio, y durante la lactancia la medida del déficit del balance de energía negativo es un factor importante para controlar el crecimiento del folículo, además, estudios recientes también han puesto presente la relación entre la ingesta alimentaria y la competencia en el desarrollo del ovocito. Factores extraováricos, como las hormonas metabólicas y la producción local de factores de crecimiento, están involucrados en la mediación de estos cambios inducidos por la nutrición en la dinámica folicular y la calidad del ovocito (Figura 2).

Durante el ayuno corto, en novillas prepúberes con restricción de la frecuencia de alimentación, los pulsos de LH se redujeron con la concomitante disminución de la concentración periférica de IGF-I, y aunque estas asociaciones pueden ser simples correlaciones en lugar de relaciones de causa-efecto, la evidencia indica que el IGF-I es un mediador importante del metabolismo implicado en la aparición de la pubertad en novillas (León et al., 2004).

La menor concentración de IGF-I en vacas con balance energético negativo, podría tener efectos perjudiciales en la foliculogénesis. Trabajos previos han demostrado que las vacas con baja circulación de IGF-I durante las primeras 2 semanas después del parto, tienen tasas de concepción menores a las del primer servicio, mientras que las que regresan a balance energético positivo después de 3 semanas del parto, tienen mayor concentración de IGF-I en líquido folicular, produciendo una mejor calidad de ovocitos (Llewellyn et al., 2007; Fenwick et al., 2008).

## Influencia de los factores metabólicos sobre la función ovárica



**Figura 2.** Influencia de los factores metabólicos sobre la función ovárica. Hay un gran número de factores metabólicos implicados en la regulación de la función ovárica, los que incluyen las hormonas y factores de crecimiento, como la insulina, glucagón, la leptina, hormona del crecimiento (GH), hormonas tiroideas, IGF hepático y sus proteínas de unión, así como los combustibles metabólicos, tales como glucosa, ácidos grasos y las lipoproteínas de alta y baja densidad. LDL = lipoproteínas de baja densidad, HDL = lipoproteínas de alta densidad, T3 = triyodotironina, T4= tiroxina. Tomado de Webb et al. (2004).

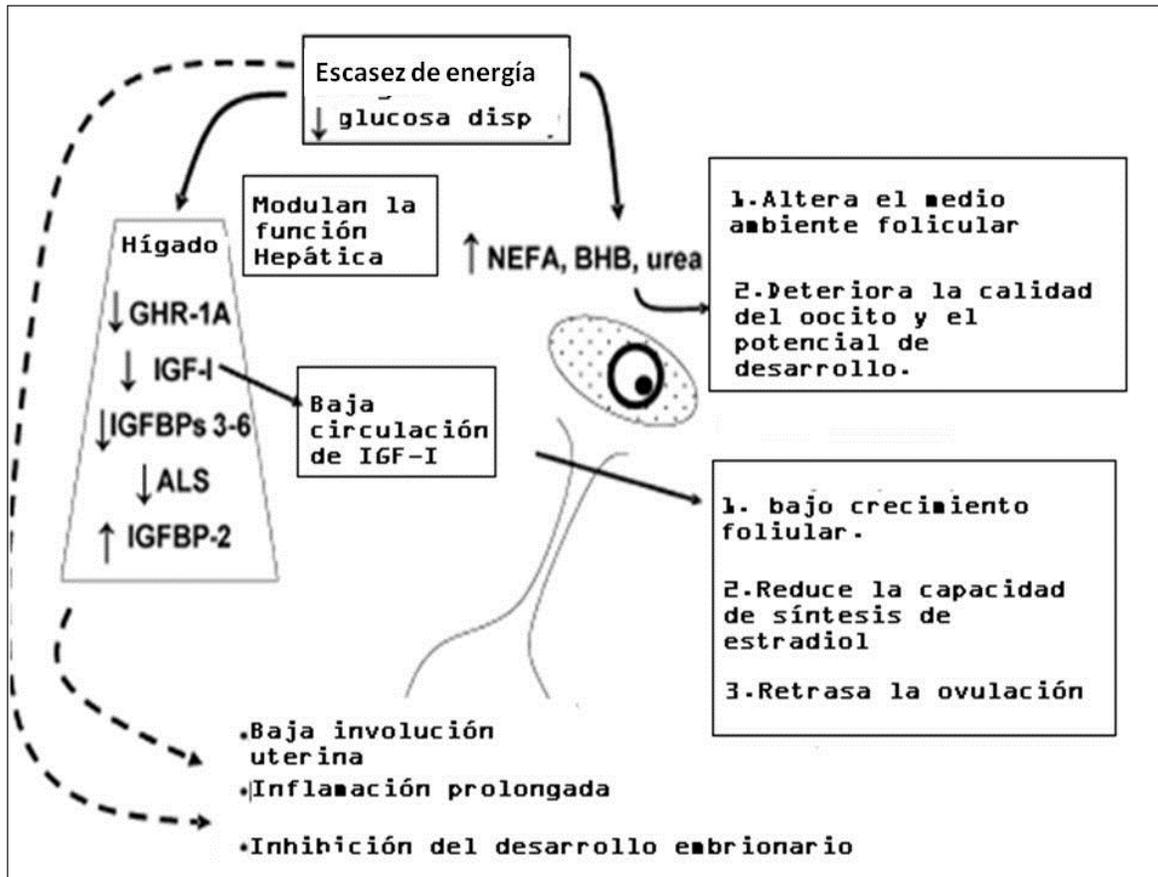
Trabajos previos han reportado que vacas que paren con una baja condición corporal, y por consiguiente un balance energético negativo, presentan un menor nivel de IGF-I de origen hepático, lo cual tiene un efecto negativo sobre el ovario, para el reinicio de su actividad, afectando también la fisiología del útero (Ruiz et al., 2010) (Figura 3).

### Conclusiones

Podemos afirmar que el IGF-I endocrino actúa como una señal de monitoreo que permite modular los eventos reproductivos cuando las condiciones

nutricionales son satisfactorias. Sin embargo, el IGF-I no es un predictor de eventos reproductivos, sino más bien un estimador indirecto de la aptitud del animal para alcanzar la reproducción. Esto es, en parte, porque IGF-I endocrino no proporciona ninguna información acerca de acciones autocrinas o paracrinas. Para hacer más complejo el mecanismo, el IGF-I necesita interactuar con otras hormonas (por ejemplo, las gonadotropinas) para lograr la plena reproducción. Aun así, los perfiles de circulación de IGF-I seguirán siendo de importancia fundamental en la comprensión de las interrelaciones entre la nutrición y la reproducción.

## Influencia del balance energético negativo sobre la fertilidad



**Figura 3.** El balance energético negativo, tiene influencia sobre la fertilidad por sus efectos sobre el hígado en la formación del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1); los receptores para la hormona del crecimiento (GHR-1A); los receptores para IGF-1 (IGFBPs2-3-6) y la subunidad ácido lábil (ALS), en el ovario y útero y cambios asociados a los metabolitos de la movilización grasa como los ácidos grasos no esterificados (NEFA), beta hidroxibutirato (BHB) y la urea, así como la disminución de receptores de GH, trayendo como consecuencia una disminución en la esteroidogénesis y maduración folicular. Tomado de Wathes et al. (2007c).

## Referencias Bibliográficas

- Abeygunawardena, H.; Dematawewa, C.M.B. Pre-pubertal and postpartum anestrus in tropical Zebu cattle. **Animal Reproduction Science**, v.82/83, p.373-387, 2004.
- Armstrong, D.G.; Gutiérrez, C.G.; Baxter, G. et al. Expression of mRNA encoding IGF-I, Expression of mRNA encoding IGF-I, IGF-II and type 1 IGF receptor in bovine ovarian follicles. **Journal of Endocrinology**, v.165, p.101-113, 2000.
- Bilby, T.R.; Sozzi, A.; López, M.M. et al. Pregnancy, bovine somatotropin, and dietary n-3 fatty acids in lactating dairy cows: 1. Ovarian, conceptus, and growth hormone-insulin-like growth factor system responses. **Journal of Dairy Science**, v.89, p.3360-3374, 2006.
- Block, J. Use of insulin-like growth factor-1 to improve post-transfer survival of bovine embryos produced in vitro. **Theriogenology**, v.68, p.S49-S55, 2007 (suppl.1).
- Block, J.; Fischer-Brown, A.E.; Rodina, T.M. et al. The effect of in vitro treatment of bovine embryos with IGF-1 on subsequent development in utero to day 14 of gestation. **Theriogenology**, v.68, p.153-161, 2007.
- Block, J.; Hansen, P. Interaction between season and culture with insulin like growth factor-1

- on survival of in vitro produced embryos following transfer to lactating dairy cows. **Theriogenology**, v.67, p.1518-1529, 2007.
- Brickell, J.S.; Bourne, N.; Cheng, Z. et al. Influence of plasma IGF-1 concentrations and body weight at 6 months on age at first calving in dairy heifers on commercial farms. **Reproduction in Domestic Animals**, v.42, p.77-143, 2007 (suppl.2).
- Burns, D.S.; Jimenez-Krassel, F.; Ireland, J.L.H. et al. Numbers of antral follicles during follicular waves in cattle: evidence for high variation among animals, very high repeatability in individuals, and an inverse association with serum follicle-stimulating hormones concentrations. **Biology of Reproduction**, v.73, p.54-62, 2005.
- Butler, S.T.; Pelton, S.H.; Butler, W.R. Energy balance, metabolic status, and the first postpartum follicle wave in cows administered propylene glycol. **Journal of Dairy Science**, v.89, p.2938-2951, 2006.
- Coffey, M.P.; Hickey, J.; Brotherstone, S. Genetic aspects of growth of Holstein-Friesian dairy cows from birth to maturity. **Journal of Dairy Science**, v.89, p.322-329, 2006.
- Crespi, D.; Medin, J.; Piana, M. et al. Efecto de la suplementación energética y del suministro de sales aniónicas durante el parto sobre la producción y reproducción en vacas Holstein en pastoreo. **Veterinaria**, v.41, p.9-19, 2006.
- Daftary, S.S.; Gore, A.C. IGF-1 in the brain as a regulator of reproductive neuroendocrine function. **Experimental Biology and Medicine**, v.230, p.292-306, 2005.
- Echternkamp, S.E.; Vonnahme, K.A.; Green, J.A. et al. Increased vascular endothelial growth factor and pregnancy-associated glycoproteins, but not insulin-like growth factor-I, in maternal blood of cows gestating twin fetuses. **Journal of Animal Science**, v.84, p.2057-2064, 2006.
- Fenwick, M.A.; Llewellyn, S.; Fitzpatrick, R. et al. Negative energy balance in dairy cows is associated with specific changes in IGF-binding protein expression in the oviduct. **Reproduction**, v.135, p.63-75, 2008.
- Forbes, K.; Westwood, M. The IGF axis and placental function. **Hormone Research**, v.69, p.129-137, 2008.
- Hidalgo, C.O.; Gómez, E.; Prieto, L. et al. Pregnancy rates and metabolic profiles in cattle treated with propylene glycol prior to embryo transfer. **Theriogenology**, v.62, p.664-676, 2004.
- Kawashima, C.; Kida, K.; Hayashi, K.G. et al. Changes in plasma metabolic hormone concentrations during the ovarian cycles of Japanese Black and Holstein cattle. **The Journal of Reproduction and Development**, v.53, p.247-254, 2007.
- Lents, C.A.; Wettemann, R.P.; White, F.J. et al. Influence of nutrient intake and body fat on concentrations of insulin-like growth factor-I, insulin, thyroxine, and leptin in plasma of gestating beef cows. **Journal of Animal Science**, v.83, p.586-596, 2005.
- Lenz, M.I.; Ramírez, G.F.; Uribe, L.F. Papel del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) en la regulación de la función ovárica. **Biosalud**, v.6, p.149-159, 2007.
- León, H.V.; Hernández, J.; Keisler, D.H. et al. Plasma concentrations of leptin, insulin-like growth factor-I, and insulin in relation to changes in body condition score in heifers. **Journal of Animal Science**, v.82, p.445-451, 2004.
- Li, S.; Li, Y.; Yu, S. et al. Expression of insulin-like growth factors systems in cloned cattle dead within hours after birth. **Molecular Reproduction and Development**, v.74, p.397-402, 2007.
- Lima, P.F.; Oliveira, L.A.; Santos, M.H. et al. Effect of retinoids and growth factor on in vitro bovine embryos produced under chemically defined conditions. **Animal Reproduction Science**, v.95, p.184-192, 2006.
- Llewellyn, S.; Fitzpatrick, R.; Kenny, D.A. et al. Effect of negative energy balance on the insulin-Like growth factor system in pre-recruitment ovarian follicles of post partum dairy cows. **Reproduction**, v.133, p.627-639, 2007.
- MacDonald, K.A.; Penno, J.W.; Bryant, A.M. et al. Effect of feeding level pre- and post-puberty and body weight at first calving

- on growth, milk production, and fertility in grazing dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.88, p.3363-3375, 2005.
- Maciel, M.N.; Zieba, D.A.; Amstalden, M. et al. Chronic administration of recombinant ovine leptin in growing beef heifers: effects on secretion of LH, metabolic hormones, and timing of puberty. **Journal of Animal Science**, v.82, p.2930-2936, 2004.
- Mann, G.E.; Fray, M.D.; Lamming, G.E. Effects of time of progesterone supplementation on embryo development and interferon-production in the cow. **The Veterinary Journal**, v.171, p.500-503, 2006.
- Montiel, F.; Ahuja, C. Body condition and suckling as factors influencing the duration of postpartum anestrus in cattle: a review. **Animal Reproduction Science**, v.85, p.1-26, 2005.
- Patton, J.; Kenny, D.A.; Mee, J.F. et al. Effect of milking frequency and diet on milk production, energy balance, and reproduction in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.89, p.1478-1487, 2006.
- Peña, M.; Góngora, A.; Estrada, J. Factores de crecimiento en el desarrollo folicular, embrionario temprano e implantación. Implicaciones en la producción de embriones Bovinos. **Revista MVZ Córdoba**, v.12, p. 942-954, 2007.
- Rawlings, N.C.; Evans, A.C.O.; Honaramooz, A. et al. Antral follicle growth and endocrine changes in prepubertal cattle, sheep and goats. **Animal Reproduction Science**, v.78, p.259-270, 2003.
- Roberts, A.J.; Klindt, J.; Jenkins, T.G. Effects of varying energy intake and sire breed on duration of postpartum anestrus, insulin like growth factor-1, and growth hormone in mature crossbred cows. **Journal of Animal Science**, v.83, p.1705-1714, 2005.
- Robinson, R.S.; Fray, M.D.; Wathes, D.C. et al. In vivo expression of interferon tau mRNA by the embryonic trophoblast and uterine concentrations of interferon tau protein during early pregnancy in the cow. **Molecular Reproduction and Development**, v.73, p.470-474, 2006.
- Ruiz, A.Z.; Domínguez, C.; Martínez, N. et al. Efecto de la condición corporal y nivel de alimentación sobre la actividad ovárica, involución uterina y expresión del IGF-I en vacas mestizas durante el posparto. **Interciencia**, v.35, p.752-758, 2010.
- Sferruzzi-Perri, A.N.; Owens, J.A.; Pringle, K.G. et al. Maternal insulin-like growth factors-I and II act via different pathways to promote fetal growth. **Endocrinology**, v.147, p.3344-3355, 2006.
- Sferruzzi-Perri, A.N.; Owens, J.A.; Standen, P. et al. Early treatment of the pregnant guinea pig with IGFs promotes placental transport and nutrient partitioning near term. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v.292, p.E668-676, 2007.
- Spicer, L.J. Insulin like growth factor (IGF2) stimulates steroidogenesis and mitosis of bovine granulosa cells through the IGF-I receptor: Role of follicle-stimulating hormone and IGF-2 receptor. **Biology of Reproduction**, v.77, p.18-27, 2007.
- Spicer, L.J.; Bossis, I.; Wettemann, R.P. Effect of plasma from cyclic versus nutritionally induced anovulatory beef heifers on proliferation of granulosa cells in vitro. **Domestic Animal Endocrinology**, v.34, p.250-253, 2008.
- Spicer, L.J.; Voge, J.L.; Allen, D.T. Insulin-like growth factor-II stimulates steroidogenesis in cultured bovine thecal cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.227, p.1-7, 2004.
- Stefanello, J.R.; Barreta, M.E.; Porciuncula, P.M. et al. Effect of angiotensin II with follicle cells and insulin-like growth factor-I or insulin on bovine oocyte maturation and embryo development. **Theriogenology**, v.66, p.2068-2076, 2006.
- Sudo, N.; Shimizu, T.; Kawashima, C. et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) system during follicle development in the bovine ovary: relationship among IGF-I, type I IGF receptor (IGFR-I) and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.264, n.1-2, p.197-203, 2007.
- Swali, A.; Wathes, D.C. Influence of the dam and

- sire on size at birth and subsequent growth, milk production and fertility in dairy heifers. **Theriogenology**, v.66, p.1173-1184, 2006.
- Taylor, V.J.; Beever, D.E.; Bryant, M.J. et al. First lactation ovarian function in dairy heifers in relation to prepubertal metabolic profiles. **Journal of Endocrinology**, v.180, p.63-75, 2004.
- Velázquez, M.A.; Spicer, L.J.; Wathes, D.C. The role of endocrine insulin-like growth factor-I (IGF-I) in female bovine reproduction. **Domestic Animal Endocrinology**, v.35, p.325-342, 2008.
- Wathes, D.C.; Bourne, N.; Cheng, Z. et al. Multiple correlation analysis of metabolic and endocrine profiles with fertility in primiparous and multiparous cows. **Journal of Dairy Science**, v.90, p.1310-1325, 2007a.
- Wathes, D.C.; Cheng, Z.; Bourne, N. et al. Differences between primiparous and multiparous dairy cows in the inter-relationships between metabolic traits, milk yield and body condition score in the periparturient period. **Domestic Animal Endocrinology**, v.33, p.203-225, 2007b.
- Wathes, D.C.; Fenwick, M.; Cheng, Z. et al. Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow. **Theriogenology**, v.68S, p.S232-S241, 2007c.
- Webb, R.; Garnsworthy, P.C.; Gong, J.G. Control of follicular growth: Local interactions and nutritional influences. **Journal of Animal Science**, v.82, p.E63-E74, 2004.
- Wu, G.; Bazer, F.W.; Wallace, J.M. et al. Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for animal sciences. **Journal of Animal Science**, v.84, p.2316-2337, 2006.
- Yilmaz, A.; Davis, M.E.; Simmen, R.C.M. Analyses of female reproductive traits in Angus beef cattle divergently selected for blood serum insulin-like growth factor I concentration. **Theriogenology**, v.65, p.1180-1190, 2006.