

IMPACTOS DO NÍVEL DE INGESTÃO DE MATÉRIA SECA NA REPRODUÇÃO DE FÊMEAS BOVINAS: CICLICIDADE, PRODUÇÃO EMBRIONÁRIA E METABOLIZAÇÃO DE HORMÔNIOS ESTEROIDES

Camila Spies, Pedro Leopoldo Jerônimo Monteiro Jr., Louise Helen de Oliveira, Leonardo de França e Melo, Jéssica Nora Drum, Alexandre Barbieri Prata, Roberto Sartori

*Departamento de Zootecnia,
Universidade de São Paulo,
ESALQ, Piracicaba/SP,
13418-900.*

RESUMO

A nutrição é um dos principais fatores que afetam a eficiência reprodutiva por influenciar o crescimento, maturação e capacidade ovulatória do folículo bem como o perfil e estado metabólico do animal, gerando cenários que prejudicam ou corroboram o desenvolvimento e estabelecimento da prenhez. Diferentes níveis de ingestão de matéria seca (IMS; proporcionando ganho, perda ou manutenção de peso corporal, por exemplo) afetam consideravelmente a fisiologia do ciclo estral e o desempenho reprodutivo. O nível de IMS também está correlacionado com o fluxo sanguíneo hepático, determinando maior ou menor metabolização de hormônios esteroides, fato que explica parte dos problemas reprodutivos apresentados por vacas leiteiras de alta produção. A insulina é um dos principais fatores que medeiam a relação da nutrição com a reprodução. Assim, essa revisão tem como objetivo esclarecer os pontos-chave da relação entre a nutrição e reprodução no que diz respeito aos níveis de ingestão de alimento e a ação da insulina.

PALAVRAS - CHAVE Insulina, nível de ingestão, fêmea bovina, metabolização hormonal, esteroides

IMPACTS OF DRY MATTER INTAKE LEVEL ON REPRODUCTION OF BOVINE FEMALES: CYCLICITY, EMBRYO PRODUCTION AND METABOLISM OF STEROID HORMONES

ABSTRACT

Nutrition is one of the main factors affecting reproductive efficiency by influencing the growth, maturation and ovulatory capacity of the follicle and metabolic status of the animal, leading to scenarios that impair or corroborate the development and establishment of pregnancy. Different levels of dry matter intake (DMI, providing gain, loss or maintenance of body weight, for example) greatly affect the physiology of the estrous cycle and reproductive performance. The DMI level is also correlated with hepatic blood flow, resulting in a greater or lower metabolization of steroid hormones, which explains part of the reproductive problems that affects high-producing dairy cows. Insulin is one of the main factors that mediate the relationship between nutrition and reproduction.

Thus, this review aims to clarify the key points of the relationship between nutrition and reproduction in relation to DMI and insulin action.

KEYWORDS: insulin, intake level, bovine female, hormonal metabolization, steroids

INTRODUÇÃO

O funcionamento do metabolismo e a reprodução estão intimamente interligados através de metabólitos e hormônios que funcionam como sinalizadores e tem suas concentrações aumentadas ou diminuídas em função do estado fisiológico do animal e de seu estado energético (BUTLER, 2000). Nesse contexto, a insulina é um hormônio crucial na regulação da distribuição e disponibilização de energia ao organismo, podendo influenciar o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gônada (SARTORI et al., 2013) e a produção de hormônios esteroides pelo folículo e corpo lúteo (CL; SPICER e ECHTERNKAMP, 1995). A seguir, serão discutidos trabalhos que relacionam os níveis de IMS com as respostas reprodutivas e com a metabolização de hormônios esteroides relacionados à reprodução.

NÍVEL DE IMS E RESPOSTAS REPRODUTIVAS

A ingestão insuficiente de energia (ou subnutrição) afeta consideravelmente a fisiologia das fêmeas bovinas, podendo refletir em alterações comportamentais, de ciclicidade e de fertilidade (MOLLO et al., 2007) e resultar em uma performance reprodutiva insatisfatória: menor tamanho de folículo ovulatório (MURPHY et al., 1991) e menor taxa de ovulação em novilhas (HARRISON e RANDEL, 1986), atraso na puberdade (DAY et al., 1986), menores taxas de concepção em vacas de corte (SELK et al., 1988) e em vacas leiteiras (CARVALHO et al., 2014). Além disso, a ingestão insuficiente de alimento faz com que fêmeas bovinas apresentem anestro prolongado no pós-parto (BUTLER e SMITH, 1989) ou entrem em anestro após perderem entre 22 e 24% do seu peso corporal inicial (DISKIN et al., 2003).

A concentração de insulina circulante está positivamente correlacionada com a ingestão de alimento e energia (BASSETT, 1974), mas é influenciada por diversos fatores: estado energético (ADAMIAK et al., 2005), nível de alimentação (YAAKUB et al., 1999), forma de processamento do alimento (MORIEL et al., 2008), raça (SARTORI et al., 2016) e ingredientes da dieta (GARNSWORTHY et al., 2009).

A alta IMS também altera as respostas ovarianas e fisiológicas: maior tamanho de folículo ovulatório foi reportado em vacas de corte não lactantes *Bos indicus* ingerindo 1,5 vs. 1,0 e 0,7% da manutenção (SURJUS, 2013) e em novilhas mestiças, que também tiveram maior taxa de crescimento do folículo (ADAMIAK et al., 2005). Em vacas zebuínas (SURJUS, 2013) e em novilhas taurinas (ARMSTRONG et al., 2001) a população de folículos antrais foi positivamente correlacionada com a alta ingestão de alimento. Novilhas de corte taurinas superestimuladas recebendo o dobro das necessidades de manutenção por um período de 21 dias tiveram maior insulina circulante e maior número de folículos no primeiro dia da administração de FSH comparado ao grupo que recebeu dieta de manutenção (M). Cinco dias após a indução da ovulação, novilhas do grupo M tiveram maior quantidade de folículos grandes (não ovulados; GONG et al., 2002b). É necessário ressaltar que no início desse estudo as fêmeas possuíam escore de condição corporal (ECC) de 2,1 (ou seja: eram magras e ganharam peso).

Outros trabalhos, no entanto, não mostram efeitos positivos da alta ingestão: novilhas zebuínas ingerindo quantidades superiores às necessidades de manutenção (1,7% vs. 0,7%) apresentaram estro menos intenso, menor resposta superestimulatória e superovulatória e menor número de estruturas totais colhidas após superovulação (SOV; MOLLO,

2007). A produção in vitro de blastocistos foi menor em doadoras não superestimuladas que receberam dieta contendo alta energia (ARMSTRONG et al., 2001). Também foi relatada menor produção embrionária a partir de oócitos de vacas lactantes recebendo dieta altamente energética vs. dieta com níveis adequados de energia (LEIVA et al., 2015). Em um estudo envolvendo vacas de corte mestiças (*Bos taurus* vs. *Bos indicus*) recebendo dieta de manutenção (M) ou alta ingestão não houve diferença no número de folículos recrutados e ovulados. No entanto, o grupo M produziu maior número de estruturas e de embriões viáveis (BASTOS et al., 2009).

Em um estudo envolvendo SOV e dieta foi observado que além da quantidade de alimento, o tipo de alimento também influencia a produção embrionária. Novilhas de corte *Bos taurus* que receberam quantidade restrita de concentrado tiveram maior resposta superovulatória e produziram mais embriões viáveis do que novilhas que receberam concentrado ad libitum. Quando o concentrado fornecido teve como base a polpa cítrica/polpa de beterraba, a produção de embriões viáveis também foi maior comparado ao grupo que recebeu concentrado à base de cevada. Para os autores esse efeito se deve ao fato de o tipo de concentrado poder alterar os padrões de pH e fermentação ruminal, produzindo, portanto, diferentes perfis de ácidos graxos voláteis (AGVs; YAAKUB et al., 1999). Em um estudo do nosso grupo, no entanto, dietas à base de milho ou polpa cítrica que produziram diferentes perfis de insulina (o grupo milho apresentou maior insulina circulante) fornecidas à vacas leiteiras não lactantes resultaram em resposta superestimulatória, superovulatória e produção de embriões semelhantes. Cabe ressaltar que esse estudo foi delineado em crossover, e portanto, os dois tratamentos foram representados pelos mesmos animais, um fator de extrema importância em se tratando de avaliação da produção embrionária (SPIES, 2016).

O aumento da insulina circulante promovido pela dieta tem o potencial de acelerar o início da ciclicidade após o parto: Gong et al. (2002a) observaram que o fornecimento de dieta que proporciona maiores concentrações de insulina nos

primeiros 50 dias pós-parto antecipou a primeira ovulação. No entanto, alguns autores relatam que a manutenção de vacas e novilhas em uma dieta hiperinsulinêmica pode ter efeitos deletérios sobre as taxas de sobrevivência embrionária (ADAMIAK et al., 2005; BASTOS et al., 2009). Garnsworthy et al. (2009) sugeriram então um manejo nutricional estratégico: o fornecimento de uma dieta insulínogênica (rica em amido) do parto até o início do período reprodutivo para melhorar o desenvolvimento folicular e a retomada da ciclicidade; e outra dieta (gerando baixa insulina) a partir desse período, baseando-se na ideia de que ela beneficiaria o desenvolvimento e competência oocitária. Essa estratégia proporcionou maior número de folículos até 60 dias pós-parto e maior taxa de concepção. Os autores sugerem que a exposição dos folículos a alta insulina durante o desenvolvimento inicial pode ser benéfica.

A resistência à insulina que vacas holandesas apresentam com o avançar da lactação (150 vs. 50 e 100 dias em leite) não prejudicou a produção de oócitos (qualidade e quantidade; OLIVEIRA et al., 2016). Já novilhas com alto ECC recebendo dieta de alta energia, e que se tornaram hiperinsulinêmicas, tiveram a produção embrionária in vitro prejudicada (ADAMIAK et al., 2005). Em vacas *Bos indicus* da raça Gir a alta ingestão de alimento por 60 dias não influenciou o número ou a qualidade dos oócitos colhidos, mas prejudicou a qualidade de embriões produzidos in vitro (SALES et al., 2015). Aparentemente, o efeito negativo do fornecimento de dietas de alta energia e acima das necessidades de manutenção, que aumentam a insulina circulante, parece ocorrer principalmente em animais de ECC moderado a alto, e quando fornecida por longos períodos.

IMS E METABOLIZAÇÃO DE HORMÔNIOS ESTEROIDES

Sangsrivong et al. (2002) associaram alta IMS com aumento de fluxo sanguíneo hepático em vacas leiteiras lactantes ou não lactantes e observaram maior clearance de progesterona (P4) e estradiol (E2) no período pós-prandial resultando na diminuição da concentração circulante desses

hormônios esteroides. Em vacas lactantes o catabolismo desses hormônios é mais pronunciado do que em vacas não lactantes devido à maior IMS e, consequentemente, maior fluxo sanguíneo hepático (SANGSRITAVONG et al., 2002).

A alta produção de leite relacionada à alta IMS e genética (HARRISON et al., 1990) gera mudanças na fisiologia reprodutiva em função do maior clearance de P4 e E2: expressão e duração de estro reduzida (HARRISON et al., 1990), maior tamanho de folículo ovulatório (LOPEZ et al., 2004), maior ocorrência de dupla ovulação (LOPEZ et al., 2005) e maior perda de prenhez (SANTOS et al., 2004). No entanto, nem sempre é desejada uma alta concentração de P4 circulante. A literatura descreve que a concentração desse hormônio é importante, basicamente, em três momentos distintos: necessita ser alta durante o desenvolvimento do futuro folículo ovulatório (MONTEIRO Jr et al., 2015) ou dos futuros folículos ovulatórios no caso de superestimulação (RIVERA et al., 2011); baixa nos momentos próximos à inseminação (MONTEIRO JR et al., 2015) e alta após a ovulação (WILTBANK et al., 2012) para que se obtenha melhores respostas de fertilidade.

A concentração de P4 sanguínea é determinada pelo balanço entre a produção (primariamente do CL; NISWENDER et al., 1994) e o catabolismo (predominantemente hepático; MURRAY, 1991; WILTBANK et al., 2012). Embora a inativação da P4 possa ser aumentada pelo efeito da ingestão de alimento (SANGSRITAVONG et al., 2002), há uma linha de pesquisa que defende o aumento da concentração de P4 em função da ação da insulina de aliviar o catabolismo hepático. Parece um paradigma, já que a concentração de insulina é positivamente relacionada com o consumo de alimento em bovinos (BOSSIS et al., 2000). No entanto, seria algo desejável frente à importância da P4 e seu intenso catabolismo em animais com alta IMS.

Estudos *in vitro* confirmaram a ação protetora da insulina: em hepatócitos cultivados com insulina houve uma diminuição dose dependente no catabolismo de P4. Além disso, independente da concentração de insulina no cultivo, a taxa de decaimento da P4 foi menor comparado ao grupo controle. Também foi dose dependente a diminui-

ção da atividade das enzimas CYP2C e 3A (que metabolizam a P4 no fígado) em hepatócitos cultivados com insulina (LEMLEY et al., 2009).

In vivo, vários trabalhos foram realizados com o intuito de aumentar a insulina sanguínea e em seguida avaliar o efeito na concentração circulante de P4. Os resultados são controversos e inconclusivos. A administração endovenosa de insulina (1 µg/kg a cada 45 minutos, totalizando sete aplicações) juntamente com glicose aliviou o catabolismo da P4 em novilhas de corte *Bos taurus* (COOKE et al., 2012). Vacas leiteiras mestiças recebendo dieta com balanço positivo de nutrientes também apresentaram maior concentração de P4 após infusão de glicose, mas as enzimas hepáticas não foram avaliadas (VIEIRA et al., 2010). O aumento agudo e transitório de insulina através da infusão de glicose reduziu a expressão das enzimas CYP2C19 e CYP3A4 em vacas leiteiras mestiças não lactantes. No entanto, a P4 circulante não sofreu alteração (VIEIRA et al., 2013). Vacas holandesas com 80 DEL recebendo dietas isoenergéticas e isoproteicas (variando na composição: alto concentrado vs. alta fibra) por 12 dias, sendo a colheita de tecido hepático realizada 3,6 horas após a ingestão de alimento, não tiveram alteração na expressão gênica das enzimas nem na taxa de decaimento e meia vida da P4 (LEMLEY et al., 2010).

Em um estudo do nosso grupo de pesquisa, vacas leiteiras não gestantes e não lactantes receberam dietas de manutenção fornecida em duas porções diárias. As vacas foram divididas em dois grupos: um deles recebeu dieta à base de polpa cítrica (que produz maior relação acetato:propionato no rúmen) e outra, à base de milho (dieta mais insulínogênica, que produz menor relação acetato:propionato no rúmen). Vacas que receberam dieta à base de milho tiveram maior insulina basal circulante e, 4 horas após o fornecimento do alimento, a P4 circulante aumentou 27% comparado com a P4 circulante antes do fornecimento do alimento, enquanto que no grupo polpa cítrica o aumento foi de apenas 7% ($P < 0,01$). Os dados do estudo sugerem, além de um efeito pós-transcricional da insulina determinando menor metabolização hepática, um possível efeito positivo da insulina na esteroidogênese da célula luteal (SPIES, 2016). Um fato curioso desse estudo

é que, após a alimentação, não houve diminuição da P4 circulante. Possivelmente porque não houve o efeito da alta IMS no fluxo sanguíneo hepático pós-prandial, já que as dietas fornecidas eram de manutenção.

Fatores de crescimento e hormônios metabólicos, incluindo somatotropina, insulina e IGF1, estão relacionados com a regulação da função ovariana (GONG et al., 1993). A insulina possui efeito anabólico e é um potente estimulador da proliferação celular e da esteroidogênese em bovinos (WEBB et al., 2004). A ação tanto da insulina como do IGF1 em promover o aumento da produção de E2 e P4 pelo folículo é bastante conhecida (SPICER e ECHTERNKAMP, 1995). Receptores de insulina foram identificados em células luteais de camundongos (LADENHEIM et al., 1984) e de bovinos, onde tanto a insulina como o IGF1 estimularam a produção de P4 in vitro (SAUERWEIN et al., 1992). A insulina adicionada ao cultivo de células luteais oriundas de CLs de búfalas prenhes estimulou a produção de P4 independente da presença de LH no meio de cultivo e minimizou a perda de células mantendo maiores populações celulares (BAITHALU et al., 2013). Ovelhas que receberam semanalmente, durante todo o período gestacional, injeções subcutâneas de insulina, apresentaram maior P4 circulante ao longo da gestação (SAGUNA et al., 2009). Esses estudos mostram que é possível haver um efeito favorável da insulina na esteroidogênese das células luteais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos estudos em que foram observados efeitos negativos da dieta na produção embrionária e nas respostas superovulatória e superestimulatória (ADAMIAK et al., 2005; MOLLO, 2007; SURJUS, 2013; YAAKUB et al., 1999), as fêmeas foram superalimentadas. Assim, o efeito negativo da alta ingestão parece estar relacionado com a hiperinsulinemia associada à superalimentação. Não há, até o momento, estudos que estabeleçam patamares de concentrações de insulina circulante e níveis de alimentação que sejam mais eficientes para as respostas de fertilidade das diversas cate-

gorias de fêmeas bovinas que se encontram em idade reprodutiva, fazendo com que a relação entre insulina e reprodução seja, ainda, imensamente complexa por conta dos inúmeros fatores que influenciam essa relação. O que se sabe é que dietas chamadas restritivas, ou seja, que fazem a fêmea perder peso consideravelmente, trazem diversas consequências à reprodução (SELK et al., 1988), bem como dietas com altos níveis de energia e alta ingestão (YAAKUB et al., 1999), principalmente em animais sobrepeso (ADAMIAK, et al., 2005) ou que recebem a dieta por tempo prolongado (SALES et al., 2015), já que afetam a concentração circulante de hormônios esteroides e comprometem a qualidade dos embriões produzidos (BASTOS et al., 2009). Em outras palavras, tem-se estabelecido que os extremos causam prejuízos às respostas de fertilidade, provavelmente não só pela insulina, mas por todo cenário gerado por metabólitos e outros hormônios. Por fim, o efeito positivo da insulina na esteroidogênese pode ser desvinculado do efeito negativo da superalimentação através do fornecimento de dietas de manutenção (SPIES, 2016), que impedem a alta metabolização de hormônios esteroides.

REFERÊNCIAS

- ADAMIAK, S.J.; MACKIE, K.; WATT, R.G.; WEBB, R.; SINCLAIR, K.D. Impact of nutrition on oocyte quality: cumulative effects of body composition and diet leading to hyperinsulinemia in cattle. *Biology of Reproduction*, v.73, p.918-926, 2005.
- ARMSTRONG, D.G.; MCEVOY, T.G.; BAXTER, G.; ROBINSON, J.J.; HOGG, C.O.; WOAD, K.J.; WEBB, R.; SINCLAIR, K.D. Effect of dietary energy and protein on bovine follicular dynamics and embryo production in vitro: associations with the ovarian insulin-like growth factor system. *Biology of Reproduction*, v.64, p.1624-1632, 2001.
- BAITHALU, R.K.; SINGH, S.K.; GUPTA, C.; RAJA, A.K.; SAXENA, A.; AGARWAL, S.K. In-

sulin stimulates progesterone secretion to a greater extent than LH in early pregnant buffalo luteal cells cultured in vitro. *Animal Reproduction Science*, v.142, p.131-136, 2013.

BASSETT, J.M. Diurnal patterns of plasma insulin, growth hormone, corticosteroid and metabolite concentrations in fed and fasted sheep. *Australian Journal of Biological Science*, v.27, p.167-181, 1974.

BASTOS, M.R.; RAMOS, A.F.; DRIESSEN, K.; MARTINS, A.C.; RUMPF, R.; SARTORI, R. Influência da alta ingestão de matéria seca na resposta superovulatória em vacas mestiças. *Ciência Animal Brasileira*, v.10, p.1066-1073, 2009.

BOSSIS, I.; WETTEMANN, R.P.; WELTY, S.D.; VIZCARRA, J.; SPICER, L.J. Nutritionally induced anovulation in beef heifers: ovarian and endocrine function during realimentation and resumption of ovulation. *Biology of reproduction*, v.62, p.1436-1444, 2000.

BUTLER, W.R. Nutritional interactions with reproductive performance in dairy cattle. *Animal Reproduction Science*, v.60, p.449-457, 2000.

BUTLER, W.R.; SMITH, R.D. Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, v.72, p.767-783, 1989.

CARVALHO, P.D.; SOUZA, A.H.; AMUNDSON, M.C.; HACKBART, K.S.; FUENZALIDA, M.J.; HERLIHY, M.M.; AYRES, H.; DRESCH, A.R.; VIEIRA, L.M.; GUENTHER, J.N.; GRUMMER, R.R.; FRICKE, P.M.; SHAVER, R.D.; WILTBANK, M.C. Relationships between fertility and postpartum changes in body condition and body weight in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v.97, p.3666-3683, 2014.

COOKE, R.F.; CAPPELLOZZA, B.I.; REIS, M.M.; BOHNERT, D.W.; VASCONCELOS, J.L.M. Plasma progesterone concentration in beef heifers receiving exogenous glucose, insulin, or

bovine somatotropin. *Journal of Animal Science*, v.90, p.3266-3273, 2012.

DAY, M.L.; IMAKAWA, K.; ZALESKY, D.D.; KITTOCK, R.J.; KINDER, J.E. Effects of restriction of dietary energy intake during the prepubertal period on secretion of luteinizing hormone and responsiveness of the pituitary to luteinizing hormone-releasing hormone in heifers. *Journal of Animal Science*, v.62, p.1641-1648, 1986.

DISKIN, M.G.; MACKEY, D.R.; ROCHE, J.F.; SREENAN, J.M. Effects of nutrition and metabolic status on circulating hormones and ovarian follicle development in cattle. *Animal Reproduction Science*, v.78, p.345-370, 2003.

GARNSWORTHY, P.C.; FOULADI-NASHTA, A.A.; MANN, G.E.; SINCLAIR, K.D.; WEBB, R. Effect of dietary-induced changes in plasma insulin concentrations during the early postpartum period on pregnancy rate in dairy cows. *Reproduction*, v.137, p.759-768, 2009.

GONG, J.G.; MCBRIDE, D.; BRAMLEY, T.A.; WEBB, R. Effects of recombinant bovine somatotropin, insulin-like growth factor-1 and insulin on the proliferation of bovine granulosa cell in vitro. *Journal of Endocrinology*, v.139, p.67-75, 1993.

GONG, J.G.; LEE, W.J.; GARNSWORTHY, P.C.; WEBB, R. Effect of dietary-induced increases in circulating insulin concentrations during the early postpartum period on reproductive function in dairy cows. *Reproduction*, v.123, p.419-427, 2002a.

GONG, J.G.; ARMSTRONG, D.G.; BAXTER, G.; HOGG, C.O.; GARNSWORTHY, P. C.; WEBB, R. The effect of increased dietary intake on superovulatory response to FSH in heifers. *Theriogenology*, v.57, p.1591-1602, 2002b.

HARRISON, L.M.; RENDEL, R.D. Influence of insulin and energy intake on ovulation rate, luteinizing hormone and progesterone in beef heifers. *Journal of Animal Science*, v.63, p.1228-1234, 1986.

- HARRISON, R.O.; FORD, S.P.; YOUNG, J.W.; CONLEY, A.J.; FREEMAN, A.E. Increased milk production versus reproductive and energy status of high producing dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v.73, p.2749-2758, 1990.
- LADENHEIM, R.G.; TESONE, M.; CHARREAU, E.H. Insulin action and characterization of insulin receptors in rat luteal cells. *Endocrinology*, v.115, p.752-756, 1984.
- LEIVA, T.; COOKE, R.F.; BRANDÃO, A.P.; ABOIN, A.C.; RANCHES, J.; VASCONCELOS, J.L.M. Effects of excessive energy intake and supplementation with chromium propionate on insulin resistance parameters, milk production, and reproductive outcomes of lactating dairy cows. *Livestock Science*, v.180, p.121-128, 2015.
- LEMLEY, C.O.; KOCH, J.M.; BLEMMINGS, K.P.; WILSON, M.E. Alterations in progesterone catabolic enzymes, CYP2C and CYP3A, in hepatocytes challenged with insulin and glucagon. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, v.8, p.39-46, 2009.
- LEMLEY, C.O.; WILMOTH, T.A.; TAGER, L.R.; KRAUSE, K.M.; WILSON, M.E. Effect of a high cornstarch diet on hepatic cytochrome P450 2C and 3A activity and progesterone half-life in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v.93, p.1012-1021, 2010.
- LOPEZ, H.; SATTER, L.D.; WILTBANK, M.C. Relationship between level of milk production and estrous behavior of lactating dairy cows. *Animal Reproduction Science*, v.81, p.209-223, 2004.
- LOPEZ, H.; CARAVIELLO, D.Z.; SATTER, L.D.; FRICKE, P.M.; WILTBANK, M.C. Relationship between level of milk production and multiple ovulations in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v.88, p.2783-2793, 2005.
- MOLLO, M.R. Função ovariana e produção de embriões em novilhas da raça Nelore submetidas a baixa ou alta ingestão alimentar. 2007. 45 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias) Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, 2007.
- MONTEIRO JR., P.L.J.; BORSATO, M.; SILVA, F.L.M.; PRATA, A.B.; WILTBANK, M. C. SARTORI, R. Increasing estradiol benzoate, pretreatment with gonadotropin-releasing hormone, and impediments for successful estradiol-based fixed-time artificial insemination protocols in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, v.98, p.3826-3839, 2015.
- MORIEL, P.; SCATENA, T.S.; SÁ FILHO, O.G.; COOKE, R.R.; VASCONCELOS, J.L.M. Concentrations of progesterone and insulin in serum of non-lactating dairy cows in response to carbohydrate source and processing. *Journal of Dairy Science*, v.91, p.4616-4621, 2008.
- MURPHY, M.G.; ENRIGHT, W.J.; CROWE, M.A.; MCCONNELL, K.; SPICER, L.J.; BOLAND, M.P.; ROCHE, J.F. Effect of dietary intake on pattern of growth of dominant follicles during the oestrous cycle in beef heifers. *Journal of Reproduction and Fertility*, v.92, p.333-338, 1991.
- MURRAY, M. Microsomal cytochrome p450-dependent Steroid metabolism in male sheep liver. Quantitative importance of 6 β -hydroxylation and evidence for the involvement of a P450 from the IIIa subfamily in the pathway. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v.38, p.611-619, 1991.
- NISWENDER, G.D.; JUENGEL, J.L.; MCGUIRE, W.J.; BELFIORE, C.J.; WILTBANK, M. C. Luteal function: the estrous cycle and early-pregnancy. *Biology of reproduction*, v.50, p.239-247, 1994.
- OLIVEIRA, L.H.; NASCIMENTO, A.B.; MONTEIRO JR., P.L.J.; GUARDIEIRO, M.M.; WILTBANK, M.C.; SARTORI, R. Development of insulin resistance in dairy cows by 150 days of lactation does not alter oocyte quality in small follicles. *Journal of Dairy Science*, 2016. In press.

- RIVERA, F.A.; MENDONÇA, L.G.D.; LOPES JR, G.; SANTOS, J.E.P.; PEREZ, R.V.; AMSTALDEN, M.; CORREA-CALDERÓN, A.; CHEBEL, R.C. Reduced progesterone concentration during growth of the first follicular wave affects embryo quality but has no effect on embryo survival post transfer in lactating dairy cows. *Reproduction*, v.141, p.333–342. 2011.
- SAGUNA, K.; MEHROTRA, S.; AGARWAL, S.K.; HOQUE, M.; SHANKER, U.; SINGH, S.K.; VARSHNEY, V.P. Effect of exogenous insulin administration on ovarian function, embryo/fetal development during pregnancy in goats. *Animal Reproduction Science*, v.111, p.202-213, 2009.
- SALES, J.N.S.; IGUMA, L.T.; BATISTA, R.I.T.P.; QUINTÃO, C.C.R.; GAMA, M.A.S.; FREITAS, C.; PEREIRA, M.M.; CAMARGO, L.S.A.; VIANA, J.H.M.; SOUZA, J.C.; BARUSELLI, P.S. Effects of a high-energy diet on oocyte quality and in vitro embryo production in *Bos indicus* and *Bos taurus* cows. *Journal of Dairy Science*, v.98, p.3086-3099, 2015.
- SANGSRITAVONG, S.; COMBS, D.K.; SARTORI, R.; ARMENTANO, L.E.; WILTBANK, M.C. High feed intake increases liver blood flow and metabolism of progesterone and estradiol-17 β in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, v.85, p.2831-2842, 2002.
- SANTOS, J.E.P.; THATCHER, W.W.; CHEBEL, R.C.; CERRI, R.L.A.; GALVAO, K.N. The effect of embryonic death rates in cattle on the efficacy of estrus synchronization programs. *Animal Reproduction Science*, v.82, p.513-535, 2004.
- SARTORI, R.; GUARDIEIRO, M.M.; SURJUS, R.S. Effects of dry matter or energy intake on embryo quality in cattle. *Cattle Practice*, v.1, p.0-54, 2013.
- SARTORI, R.; GIMENES, L.U.; MONTEIRO JR., P.L.J.; MELO, L.F.; BARUSELLI, P.S.; BAS-TOS, M.R. Metabolic and endocrine differences between *Bos taurus* and *Bos indicus* females that impact the interaction of nutrition with reproduction. *Theriogenology*, 2016. In press.
- SAUERWEIN, H.; MIYAMOTO, A.; GÜNTHER, J.; MEYER, H.H.D.; SCHAMS, D. Binding and action of insulin-like growth factors and insulin in bovine luteal tissue during the oestrous cycle. *Journal of Reproduction and Fertility*, v.96, p.103-115, 1992.
- SELK, G.E.; WETTEMANN, R.P.; LUSBY, K.S.; OLTJEN, J.W.; MOBLEY, S.L.; RASBY, R.J.; GARMENDIA, J.C. Relationships among weight change, body condition and reproductive performance of range beef cows. *Journal of Animal Science*, v.66, p.3153-3159. 1988.
- SPICER, L.J.; ECHTERNKAMP, S.E. The ovarian insulin and insulin-like growth factor system with an emphasis on domestic animals. *Domestic Animal Endocrinology*, v.12, p.223-245, 1995.
- SPIES, C. Produção embrionária, perfil endócrino, metabólico e molecular de vacas holandesas não-lactantes recebendo dieta à base de milho ou polpa cítrica. 2016. 92 p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal e Pastagens) - Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2016.
- SURJUS, R.S. Produção de embriões e fisiologia ovariana em vacas Nelore sob diferentes níveis nutricionais. 2013. 82 p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal e Pastagens) - Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2013.
- VIEIRA, F.V.R.; COOKE, R.F.; ABOIN, A.C.; LIMA, P.; VASCONCELOS, J.L.M. Short communication: acute but transient increase in serum insulin reduces messenger RNA expression of hepatic enzymes associated with progesterone catabolism in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v.96, p.1085-1089, 2013.
- VIEIRA, F.V.R.; LOPES, C.N.; CAPPELLOZZA, B.I.; SCARPA, A.B.; COOKE, R.F.; VASCONCE-

LOS, J.L.M. Effects of intravenous glucose infusion and nutritional balance on serum concentrations of nonesterified fatty acids, glucose, insulin, and progesterone in nonlactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v.93, p.3047-3055, 2010.

WEBB, R.; GARNSWORTHY, P.C.; GONG, J.G.; ARMSTRONG, D.G. Control of follicular growth: local interactions and nutritional influences. *Journal of Animal Science*, v.82, p.63-74, 2004.

WILTBANK, M. C.; SOUZA, A. H.; CARVALHO, P. D.; BENDER, R. W.; NASCIMENTO, A. B. Improving fertility to timed artificial insemination by manipulation of circulating progesterone concentrations in lactating dairy cattle. *Reproduction, Fertility and Development*, v.24, p.238-243, 2012.

YAAKUB, H.; O'CALLAGHAN, D.; BOLAND, M.P. Effect of type and quantity of concentrates on superovulation and embryo yield in beef heifers. *Theriogenology*, v.51, p.1259-1266, 1999.