

Principais fatores que afetam o momento da primeira ovulação pós-parto em vacas leiteiras

Velasco Acosta, D.A.; Maffi, A.S.; Schneider, A.; Cassal Brauner, C.; Del Pino, F.A.B. e Corrêa, M.N.

Núcleo de Pesquisa Ensino e Extensão em Pecuária (NUPEEC), Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Campus Universitário CEP 96010-900, Pelotas, RS, Brasil.

PALAVRAS CHAVE ADICIONAIS

Atividade ovariana.
Bovinos.
Condição corporal.
Hormônios metabólicos.
Reprodução.

ADDITIONAL KEYWORDS

Ovarian activity.
Cattle.
Body condition.
Metabolic hormones.
Reproduction.

INFORMATION

Cronología del artículo.
Recibido/Received: 09.03.2019
Aceptado/Accepted: 10.10.2022
On-line: 15.10.2022
Correspondencia a los autores/Contact e-mail:
adressamaffi@gmail.com

INTRODUÇÃO

O reinício da ciclicidade é fundamental no pós-parto de vacas leiteiras para garantir a gestação subsequente e a rentabilidade do rebanho (Dubuc *et al.* 2012). Nesse sentido, o retorno à atividade ovariana e a concepção em, no máximo 100 dias após o parto, são essenciais para a lucratividade de um sistema de produção de leite (Roche *et al.* 2000). Contudo, nas primeiras semanas pós-parto estima-se que 80 % das vacas atravessam um grande desafio metabólico devi-

RESUMO

O reinício da ciclicidade no pós-parto de vacas leiteiras é fundamental para garantir a gestação subsequente e a rentabilidade do sistema de produção. No entanto, o período de transição, compreendido entre as 3 semanas pré e pós-parto, caracteriza-se por ser o momento de maior desafio para vacas leiteiras, em especial para vacas de alta produção, uma vez que as demandas energéticas aumentam e ultrapassam a capacidade de ingestão, ocorrendo o balanço energético negativo (BEN). O BEN ocasiona alterações a nível metabólico, reduzindo os níveis de glicose, insulina e IGF-I circulantes. Por outro lado, os animais apresentam perda de condição corporal e incremento nos níveis de Ácidos graxos não esterificados (AGNES) e Beta-hidroxi butirato (BHBA). Essas alterações metabólicas refletem no retorno a ciclicidade desses animais, através da influência sobre a produção e liberação de hormônios, esteroidogênese, crescimento folicular e a capacidade de ovulação. Na revisão a seguir abordaremos os principais fatores envolvidos no retorno a ovulação de vacas leiteiras após o parto.

Principal factors affecting the time of first postpartum ovulation in dairy cows

SUMMARY

The return postpartum cyclicity of dairy cows is essential to ensure the subsequent gestation and profitability of the production system. However, the transition period, between 3 weeks pre and postpartum, is characterized by being the most challenging moment for dairy cows, especially for high production cows, as the energy demands increase and exceed the capacity of intake, occurring the negative energy balance (NEB). The NEB causes changes at the metabolic level, reducing circulating glucose, insulin and IGF-I levels. Besides, the animals present loss of body condition and increase in the levels of non-esterified fatty acids (NEFA) and Beta-hydroxybutyrate (BHBA). These metabolic alterations reflect on the return of the cyclicity of these animals, through the influence on the production and release of hormones, steroidogenesis, follicular growth and ovulation capacity. In the following review we will discuss the main factors involved in the return to ovulation of dairy cows after calving.

do as altas demandas de energia para lactação (Nebel, & McGilliard, 1993).

O período do final da gestação e início da lactação, chamado de período de transição, é classicamente definido como três semanas antes e três após o parto (Grummer, 1995). Sendo esse o período de maior desafio para vacas leiteiras, mas em especial para vacas de alta produção, uma vez que as demandas energéticas aumentam muito e ultrapassam a capacidade de ingestão, fazendo com que a mesma entre em balanço energético negativo (BEN) (Bauman & Currie, 1980). O BEN mais intenso ocorre normalmente dentro de uma a duas semanas após o parto (Grummer, 2007), e a sua

intensidade e duração durante este período, tem sido correlacionado com o intervalo entre parto e a primeira ovulação (Beam & Butler, 1998, Lucy *et al.* 1991), provavelmente, devido a períodos prolongados de BEN estarem associados com a supressão da secreção pulsátil do LH (Grainger *et al.* 1982, Butler, 2003) atrasando assim o momento da primeira ovulação.

Uma nova onda de desenvolvimento folicular inicia, entre 5-7 dias de lactação, em resposta as concentrações plasmáticas de FSH elevadas, e independentemente do BEN, um folículo começa a crescer (Butler, 2003). Entretanto, nem sempre este folículo produz estradiol suficiente a ponto de induzir uma onda pré-ovulatória de LH. Embora um período de anestro pós-parto seja fisiológico na vaca leiteira, quando este é prolongado, irá retardar o intervalo parto-concepção e aumentará o risco de falha reprodutiva (Chagas *et al.* 2007). Assim, o momento da primeira ovulação pós-parto considerado fisiológico na vaca leiteira ocorre em média cerca de 30 dias após o parto (intervalo de 17-42 dias) (Fonseca *et al.* 1983, Butler & Smith, 1989, Staples *et al.* 1990, McDougall *et al.* 1995). Aproximadamente 50% de todas as vacas leiteiras ovulam dentro de 3 semanas após o parto (Darwash *et al.* 1997, Lucy *et al.* 1992), porém na outra metade, o folículo dominante da primeira onda folicular regride e a primeira ovulação, após o parto, ocorre cerca de 4 ondas de crescimento folicular mais tarde (74-82 dias pós-parto) (McDougall *et al.* 1995, Sakaguchi *et al.* 2004).

Diversos fatores metabólicos podem afetar o crescimento folicular e, portanto, o momento da primeira ovulação pós-parto. Isto se torna muito importante quando consideramos que no período pós-parto recente a vaca encontra-se em BEN e diversos hormônios metabólicos estão alterados na circulação (Léon, 2004; González *et al.* 2011). Baseado nestas observações, esta revisão é focada nos fatores metabólicos do período de transição que afetam a retomada da atividade ovariana em vacas leiteiras

ALTERAÇÕES NO PERIPARTO QUE AFETAM A RETOMADA DA CICLICIDADE

BALANÇO ENERGÉTICO NEGATIVO

A intensa seleção genética realizada nos últimos anos voltadas principalmente para a produção de leite, ocasionou um incremento na demanda de energia pelos animais. No entanto, no pós-parto recente, a capacidade ingestiva das vacas leiteiras é inferior a demanda de energia, ocasionando o quadro de Balanço Energético Negativo. O BEN é um importante fator que causa inatividade ovariana em vacas leiteiras de alta produção, influenciando o desempenho reprodutivo (Ziling Fan *et al.* 2017), sendo que essa falta energia afeta negativamente a funcionalidade do ovário e do fígado (Butler, 2003, Overton, 2001). O efeito do BEN sobre o desempenho reprodutivo, no período de transição ainda não é totalmente compreendido (Chapinal *et al.* 2012), porém, envolve a redução nos hormônios metabólicos como insulina, IGF-I e glicose (Léon, 2004, Butler, 2005, Butler, 2006) e aumento nos níveis de NEFA e β -hydroxibutirato (BHBA) (González *et al.*

2011). Essas alterações nas concentrações de hormônios metabólicos alteram a pulsatilidade de LH (Butler, 2003) e além disso, estudos demonstraram um efeito tóxico do NEFA e do BHBA na maturação in vitro de oócitos, resultando em uma redução na taxa de blastocisto (Leroy *et al.* 2005, 2006).

PERDA DE CONDIÇÃO CORPORAL

O ECC tem sido amplamente aceito como o método mais prático para avaliar mudanças nas reservas de energia em muitas espécies, incluindo vacas leiteiras. Mudanças no ECC durante toda a lactação podem ter um impacto sobre a produção de leite, saúde do rebanho, desempenho reprodutivo e bem-estar animal (Bewley & Schutz, 2008). A mudança de ECC durante as primeiras semanas de lactação pode indicar a intensidade da metabolização e o déficit de energia gerada pela produção de leite, que é suprida através da mobilização de reservas corporais (Pryce & Løvendahl, 1999).

Sendo que vacas com um balanço energético negativo mais intenso perdem mais condição corporal ao longo dos 30 dias de lactação e tem um maior intervalo para a ovulação (Butler, 2005, Patton *et al.* 2007). Butler, 2005 relatou que vacas que perderam <0,5 pontos de ECC até 30 dias pós-parto tiveram a primeira ovulação antes dos 30 dias em lactação, enquanto vacas que perderam entre 0,5 e 1 esse intervalo ficou próximo dos 40 dias, e nos animais que perderam acima de 1 ponto o intervalo ficou acima dos 40 dias. No estudo de Lüttgenau *et al.* 2016, vacas que perderam mais condição corporal aos 28 e 42 dias pós-parto, apresentaram maiores níveis de NEFA aos 35 dias pós-parto. Além disso houve uma correlação negativa entre os níveis de NEFA e a chance de inseminação aos 42 dias pós-parto, onde vacas com maiores níveis de NEFA tiveram menores chances de inseminação (Lüttgenau *et al.* 2016). Ainda nesse estudo os pesquisadores observaram que vacas que tiveram um menor ECC aos 14 dias pós-parto apresentaram uma menor expressão de estro, refletindo também na redução do número de vacas inseminadas.

Diversos estudos têm associado a duração do anestro pós-parto com variações do ECC (Grainger *et al.* 1982, Roche *et al.* 2007, Bewley & Schutz, 2008.). Lopez *et al.* (2005) observaram uma correlação negativa entre o ECC pós-parto e a porcentagem de vacas anovulatórias aos 60 dias de lactação e Wathes *et al.* (2007) relataram diferenças no perfil metabólico de vacas com atividade ovariana retardada que são consistentes com a maior perda de ECC no início da lactação. Um estudo em bovinos de corte demonstrou uma relação direta entre o ECC dos animais e a concentração de metabólitos envolvidos na reprodução, onde a perda de condição corporal resultou em baixos níveis de insulina, leptina e IGF-I (Léon, 2004).

Assim, vacas com baixo ECC ao parto, ou que sofrem perdas de ECC em excesso no pós-parto, são menos propensas a ovular (Roche *et al.* 2009). Mirzaei *et al.* (2007) relataram que vacas leiteiras de alta produção que perderam mais de 0,5 unidades de BCS dentro de 70 dias após o parto tiveram um maior intervalo entre parto e o primeiro cio detectado. Além disso, Kafi & Mirzaei *et al.* (2010) relataram que a perda de BCS $\geq 0,75$ pontos durante 49 dias após o parto aumentou o

risco de atraso na primeira ovulação após o parto. Da mesma forma, Shrestha *et al.* (2005) relataram uma alta ocorrência de atraso na primeira ovulação em vacas leiteiras perdendo mais de 1 ponto de ECC durante 49 dias após o parto. Além disso, vacas que perdem ECC no período do parto até as 3 semanas pós-parto tem menor taxa de prenhez comparada aquelas que ganham condição corporal nesse período (Carvalho *et al.* 2014).

No entanto, a fertilidade de vacas que estão mais condicionadas ao parto (ECC \geq 3,5; escala de 1 a 5) também é comprometida, pois essas vacas reduzem a ingestão de matéria seca (IMS) antes do parto, levando mais tempo para aumentar a IMS pós-parto, tendendo a ter uma maior mobilização de gordura e, por conseguinte, uma forma mais grave de BEN no pós-parto recente do que vacas com ECC moderado ao parto (Roche *et al.* 2009).

Devemos evitar que os animais cheguem ao parto tanto com baixo quanto com elevado ECC. No estudo de Graff *et al.* 2017, vacas com condição corporal ao parto entre 2,5 e 3,5, tiveram menos dia em aberto quando comparado a animais com ECC 2,0 ou $>$ 3,5. Além disso, Roche *et al.* (2015), relataram em seu estudo que vacas com condição corporal 5 (escala de 1-10) um mês antes do parto, ovularam mais cedo do que vacas com condição corporal 4. Neste sentido recomenda-se que as vacas tenham um ECC de 3,0-3,25 (escala 0-5) ao parto e que não tenham perdas de ECC maiores do que 0,5 nos primeiros 30 dias em lactação. Sendo essencial a redução de perdas de ECC nas primeiras semanas pós-parto.

FATORES METABÓLICOS QUE AFETAM A FERTILIDADE DURANTE O PÓS-PARTO RECENTE

O PAPEL DA GLICOSE NA RETOMADA DA OVULAÇÃO

As concentrações sanguíneas de glicose permanecem estáveis ou aumentam ligeiramente durante o período pré-parto, acentuam-se ao parto, e diminuem imediatamente após o parto (Vazquez-Anon *et al.* 1994). Logo após o parto a gliconeogênese hepática aumenta para fornecer glicose para a síntese de lactose (Bauman & Currie, 1980). Está grande demanda de glicose para a glândula mamária pode diminuir sua disponibilidade para outros tecidos, incluindo aqueles que estão envolvidos na reprodução (Green *et al.* 2012, Wathes *et al.* 2011).

Sabe-se que as alterações nas concentrações sanguíneas de glicose são bem refletidas no fluido folicular do folículo dominante (Leroy *et al.* 2004b). Landau *et al.* (2000) mostraram que uma baixa concentração de glicose intra-folicular coincide com baixas concentrações de insulina no fluido folicular, e que as concentrações de ambos os parâmetros são influenciadas pela dieta. Os resultados de Stewart *et al.* (1995) indicam que a utilização da glicose pode ser tão importante para a proliferação das células da teca e esteroidogênese como é para as células da granulosa, produtoras de progesterona em suínos (Veldhuis *et al.* 1983) e para a produção de estradiol pelo folículo de ratos (Boland *et al.* 1994). Proteínas de transporte de insulina dependentes de glicose também foram relatadas em células da

granulosa e da teca em folículos ovarianos de ovelhas (Williams *et al.* 2001; Nishimoto *et al.* 2006). Estes achados indicam que a glicose tem um papel importante na foliculogênese.

Scaramuzzi *et al.* (2011) sugeriram que o sistema da glicose-insulina, não apenas têm as funções específicas de manutenção de saúde celular e integridade, tal como acontece com todas as células e tecidos, mas também pode ter funções específicas que afetam as células da granulosa e da teca. Westwood *et al.* (2002) mostraram que concentrações aumentadas de glicose plasmática foram associadas com maior probabilidade de expressão do estro na primeira ovulação.

INTERAÇÃO ENTRE INSULINA E PRIMEIRA OVULAÇÃO PÓS-PARTO

A seleção de vacas leiteiras para a produção de leite tem sido acompanhada por uma diminuição contínua do desempenho reprodutivo (Bagnato & Oltenacu, 1994, Nebel & McGilliard, 1993) e das concentrações de insulina no sangue (Bonczet *et al.* 1988). A insulina desempenha importantes funções complementares na homeostase da glicose, além de estimular a captação de glicose para os tecidos, promover a síntese de proteínas e aumentar a lipogênese.

À medida que a vaca progride do final da gestação para início da lactação, a insulina plasmática diminui e o hormônio do crescimento aumenta, com agudos picos nas concentrações plasmáticas de ambos os hormônios no momento do parto (Kunz *et al.* 1985). Logo após o parto, devido ao intenso BEN, as vacas leiteiras têm uma redução drástica no nível sanguíneo de insulina, devido à drenagem de glicose pela glândula mamária para a síntese de lactose (Butler, 2003). Esses baixos níveis de insulina circulantes também são responsáveis por redução na produção de IGF-I no fígado (Butler 2003).

No ovário, receptores de insulina estão amplamente distribuídos pelos diferentes tipos de células, incluindo células da granulosa, teca, estroma (Poretzky & Kalin, 1987) e luteínicas (Mamluk *et al.*, 1999). A insulina aumenta a esteroidogênese em resposta as gonadotrofinas (Stewart *et al.* 1995, Silva & Price, 2002), neste sentido, o FSH estimula as células da granulosa a desenvolver receptores para a insulina, GH e IGFI, fazendo com que a insulina e o IGF-I promovam o estímulo para o crescimento dos folículos (Beam & Butler 1999; Kawashima *et al.* 2007; Shimizu 2008), aumentado a proliferação de células da granulosa e teca (Stewart *et al.* 1995; Gutierrez *et al.* 2000). Sendo que folículos pré-ovulatórios apresentam níveis mais elevados de insulina (Landau *et al.* 2000; Shimizu *et al.* 2008). Adicionalmente, as baixas concentrações de insulina no sangue resultam em lipólise e elevadas concentrações periféricas de NEFA, o que, por sua vez, têm um efeito prejudicial sobre a função das células da granulosa (Vanholder *et al.* 2005). Desse modo, falhas na ovulação durante a primeira onda folicular em vacas leiteiras foram associadas com baixas concentrações de insulina (Beam & Butler, 1998). Brown *et al.* (2012) observaram que as baixas concentrações plasmáticas de insulina e IGF-I podem estar ligadas a falhas na pulsatilidade do LH. Em vacas lactantes, as deficientes concentrações

de LH 5 a 10 dias pós-parto estão relacionadas com a ocorrência e duração do período de anestro (Butler & Smith, 1989). Gong *et al.* (2002) sugerem que o fornecimento de uma dieta visando aumentar as concentrações de insulina no início da lactação pode reduzir o intervalo entre parto e primeira ovulação, mostrando assim que a insulina é um importante mediador dos efeitos do BEN sobre a retomada da primeira ovulação e, por isso, a retomada dos ciclos estrais normais no pós-parto.

Garnsworthy *et al.* (2009) demonstraram que a taxa de prenhez foi melhorada quando uma dieta glicogênica que estimulou a insulina plasmática foi alimentada antes da primeira ovulação pós-parto seguida de uma dieta rica em lipídios que diminuiu a insulina plasmática durante o período de reprodução.

NEFA E BHBA NA RETOMADA DA OVULAÇÃO

O período de transição entre o final da gestação e início da lactação certamente é a fase mais dinâmica do ciclo de lactação (Drackley, 1999). Durante o período pré-parto as concentrações plasmáticas de NEFA aumentam aproximadamente duas vezes entre 17 e 2 dias pré-parto (Grummer, 1995). Um aumento nas concentrações plasmáticas do NEFA foi observado 1 dia antes do parto em vacas que não sofreram uma diminuição na IMS até 1 dia pré-parto (Vazquez-Anon *et al.* 1994). Estas observações indicam que parte do aumento pré-parto do NEFA é induzido hormonalmente. Desse modo, mudanças no status endócrino e diminuição da IMS durante o final da gestação influenciam e levam à mobilização de gordura (Grummer, 2007). A magnitude na mobilização de gordura está representada pelo aumento nas concentrações de NEFA, enquanto o BHBA reflete a integralidade da oxidação da gordura no fígado (LeBlanc, 2010).

Os metabólitos circulantes NEFA e BHBA são comumente usados como indicadores do BEN em vacas durante o período de transição (Ospina *et al.* 2010, Leroy *et al.* 2004a; 2004b) observaram que as concentrações de BHBA no soro e no fluido folicular foram similares em ambos os fluidos, concluindo que elevados níveis de NEFA e BHBA no soro (cetonomia) aparecerão no fluido folicular também. Estes achados também foram confirmados por estudos anteriores em vacas submetidas a uma restrição alimentar aguda para simular um período de BEN (Comin *et al.* 2002, Jorritsma *et al.* 2003).

O NEFA pode ser considerado como relativamente tóxico, considerando os resultados de estudos efetuados em ovinos (Herdt *et al.* 1988). Além do mais, Kawashima *et al.* (2007b) observaram que as concentrações plasmáticas de NEFA e corpos cetônicos foram maiores em vacas anovulatórias no pós-parto recente. Shin *et al.* 2015 observou uma menor taxa de vacas ovulatórias até à 8ª semana pós-parto, em vacas com altos níveis de NEFA. Jeong *et al.* 2015 ao acompanhar vacas desde à 4ª semana pré-parto até a 6ª semana pós-parto também observou que vacas anovulatórias apresentavam maiores níveis de NEFA durante todo o período. Além disso, no estudo de Westwood *et al.* (2002) concentrações séricas mais elevadas de NEFA diminuíram a probabilidade de concepção até os 150 dias.

O BHBA é um indicador de oxidação completa de gordura no fígado sendo usado para avaliar a resposta adaptativa ao balanço energético pós-parto (Jackson *et al.*, 2011; Wathes *et al.* 2007). No estudo de Jeong *et al.* (2015), a concentração desse metabólito foi maior em vacas não ovulatórias. Outros estudos também relatam essa relação, como o de Kafi & Mirzaei, (2010) que observaram maior concentração sérica de BHBA às 6 semanas pós-parto e o de Reist *et al.* (2000) na 3 e 5 semanas após o parto em vacas não ovulatórias.

Uma vez que as concentrações de NEFA em vacas leiteiras refletem a duração e a severidade do BEN no pós-parto precoce, e que este déficit energético está correlacionado com o intervalo entre o parto e a primeira ovulação (Butler *et al.* 2006), o monitoramento de sua intensidade através do controle de ECC torna-se importante.

REGULAÇÃO DA PRIMEIRA OVULAÇÃO PÓS-PARTO PELO SISTEMA GH/IGF-I

O início de lactação está associado com um aumento nas concentrações de hormônio de crescimento (GH) (Snijders *et al.* 2000) que impulsiona o direcionamento de nutrientes (principalmente do fígado e tecido adiposo) para suportar as necessidades da vaca leiteira para a produção de leite (Lucy, 2008). O GH estimula a produção hepática do fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-I) e a exposição prolongada a concentrações elevadas de GH circulante podem induzir a resistência à insulina (Scaramuzzi *et al.* 2011). A maior parte do IGF-I sérico é sintetizada no fígado em resposta ao GH agindo através de seu receptor (Jiang *et al.* 1999; Lucy, 2001). Sabe-se que um mecanismo semelhante existe no ovário de vacas, assim o GH pode atuar diretamente sobre os folículos ovarianos, ou poderia afetar a função ovariana, simulando a produção local de IGF-I (Lucy, 2008). O GH também controla as fases iniciais de desenvolvimento do folículo e estimula a formação de folículos secundários, o desenvolvimento de células da granulosa e teca, além de iniciar o crescimento de folículos primordiais e apoiar o desenvolvimento de folículos primários e secundários (Sluczanowska-Glabowska *et al.* 2012). Silva *et al.* (2009) sugerem que o GH é o fator de sobrevivência para os folículos primários e regula a diferenciação de células da granulosa. Entretanto, as ações de GH podem ser indiretamente mediadas por ambos IGF-I e IGF-II, que são sintetizados no ovário (Silva *et al.* 2009).

Existem dois tipos de IGFs, IGF-I e IGF-II, mas o IGF-I é o controlador primário do metabolismo. O IGF-I é um hormônio que controla a secreção de GH através de um feedback negativo (Le Roith *et al.* 2001), sendo que as concentrações plasmáticas de IGF-I diminuem a partir de 3 semanas pré-parto até 3 semanas após o parto, apesar do aumento de GH (Meikle *et al.* 2004, Taylor *et al.* 2004). Logo após o parto, devido ao intenso BEN, vacas leiteiras tem uma redução drástica no nível sanguíneo de insulina, devido a drenagem de glicose pela glândula mamária para a síntese de lactose (Butler, 2003). Esta redução no nível de insulina leva a uma redução na expressão hepática do receptor do GH (GHR), especialmente GHR 1A (Butler, 2003), que compreende 50% do GHR hepático. Como o IGF-

I é produzido em resposta à ativação do GHR pelo GH (Jones & Clemmons, 1995), nesta situação há uma dissociação do eixo GH/IGF-I, pois com a redução do GHR há uma redução na expressão hepática e nível circulante de IGF-I.

De fato, o IGF-I derivado do fígado é um fator de regulação da maturação final do folículo dominante durante a primeira onda folicular pós-parto (Beam & Butler, 1998), pois, sabe-se que o IGF-I circulante em vacas que ovulam a primeira onda folicular pós-parto é maior do que em vacas anovulatórias (Beam & Butler, 1998, Kawashima *et al.* 2007a, Kawashima *et al.* 2007b). Estudos in vivo demonstraram que o IGF-I não é necessário para a organogênese do ovário, o recrutamento de folículos primordiais ou o crescimento de folículos independentes de gonadotrofinas (Scaramuzzi *et al.* 2011). Em vez disso, um estudo mostrou que o IGF-I parece desempenhar um papel chave no aumento da sensibilidade de pequenos folículos antrais (5 mm de diâmetro) à ação de gonadotrofinas, além disso o IGF-I desempenha um papel importante na transição dos folículos para a fase folicular dependente de gonadotrofinas (Mazerbourg *et al.* 2003).

A ação do IGF-I no folículo é modulada por interações complexas com o seu receptor e as várias proteínas de ligação do IGF e IGF-II (Scaramuzzi *et al.* 2011). Em bovinos, as proteínas de ligação do IGF (IGFBPs) têm funções essenciais na regulação das atividades do IGF: (1) atuar como proteínas de transporte no plasma, (2) prolongar a vida média dos IGFs, regulando sua depuração metabólica (Silva *et al.* 2009; Magalhães *et al.* 2012), proporcionando um meio de tecido e células de tipo específico de segmentação, e (3) diretamente modular a interação dos IGFs com os seus receptores e, assim, controlar indiretamente a sua bioreatividade (Silva *et al.* 2009). Sabe-se que as baixas concentrações do IGFBPs em folículos saudáveis na fase de crescimento, são causadas pelo aumento das taxas de degradação proteolítica de IGFBP-2, -4 e -5 pelo PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) (Mazerbourg *et al.* 2003). Em novilhas a atividade do PAPP-A foi maior em folículos dominantes do que em folículos subordinados nos dias 2 e 3 da primeira onda folicular (Rivera *et al.* 2001). Uma diminuição inicial nos níveis de IGFBPs, principalmente devido à proteólise da IGFBPs pelo PAPP-A resultou no aumento da disponibilidade de IGF livre no fluido folicular (Rivera & Fortune, 2003). Embora tenha sido relatado que as concentrações de IGF-I e IGF-II para folículos dominantes e subordinados em bovinos sejam as mesmas (de la Sota *et al.* 1996, Stewart *et al.* 1996) outros estudos com experimentos in vivo sugerem uma associação positiva entre IGF livre e a seleção para dominância folicular (Beg *et al.* 2002).

O fornecimento de IGF-I para o folículo está fora do controle do eixo reprodutivo, portanto, a atividade do IGF intra-folicular é regulada localmente por fatores intra-ovarianos, principalmente pelas IGFBPs (Scaramuzzi *et al.* 2011). Em cada uma das situações anteriores os hormônios metabólicos têm diferentes sinais metabólicos que atingem o folículo. Assim, é improvável que exista um único mecanismo ou um mediador metabólico único que influencie a atividade

ovariana no pós-parto recente, embora possa ser possível que os mecanismos convergem afetando o folículo. Hormônios metabólicos, especialmente GH e IGF-I, afetam o eixo reprodutivo através de efeitos diretos nas células ovarianas e também através de seus efeitos sobre as gonadotrofinas. Assim, o entendimento do mecanismo de controle entre os hormônios metabólicos e a função ovariana pode levar a uma melhora na atividade ovariana pós-parto, e, uma vez conhecidos os efeitos capazes de suprimir a eficiência reprodutiva, somos capazes de propor alternativas para que possamos minimizar o efeito dos mesmos.

CONCLUSÃO

A retomada da ciclicidade pós-parto em um rebanho leiteiro tem grande influência na produtividade das fazendas, assim vacas que têm o primeiro cio precocemente também irão conceber mais rapidamente, logo terão menos dias em aberto, trazendo um maior lucro aos sistemas produtivos. Vários fatores interferem no primeiro cio pós-parto eles devem ser bem estudados e compreendidos. Portanto, ECC, BEN, glicose, insulina, NEFA, BHBA, GH/IGF são fatores que interferem diretamente na primeira ovulação pós-parto.

BIBLIOGRAFIA

- Bagnato, A & Oltenacu, PA 1994. Phenotypic evaluation of fertility traits and their association with milk production of Italian Friesian cattle. *Journal of dairy science*, vol.77, pp.874-882.
- Bauman, DE & Currie, WB 1980. Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *Journal of Dairy Science*, vol. 63, pp. 1514-1529.
- Beam, SW & Butler, WR 1998. Energy Balance, Metabolic Hormones, and Early Postpartum Follicular Development in Dairy Cows Fed Prilled Lipid. *Journal of Dairy Science*, vol. 81, pp.121-131.
- Beg, MA, Bergfelt, DR, Kot, K & Ginther, OJ 2002. Follicle selection in cattle: dynamics of follicular fluid factors during development of follicle dominance. *Biology of reproduction*, vol. 66, pp. 120-126.
- Bewley, JM & Schutz, MM 2008. An interdisciplinary review of body condition scoring for dairy cattle. *The Professional Animal Scientist*, vol. 24, pp.507-529.
- Boland, NI, Humpherson, PG, Leese, HJ & Gosden, RG 1994. The effect of glucose metabolism on murine follicle development and steroidogenesis in vitro. *Human Reproduction*, vol. 9, pp. 617-623.
- Bonczet, R, Young, CW, Wheaton, JE & Miller, KP 1988. Responses of somatotropin, insulin, prolactin, and thyroxine to selection for milk yields in Holsteins. *Journal of dairy science*, vol. 71, pp. 2470-2479.
- Brown, KL, Cassell, BG, McGilliard, ML, Hanigan, MD & Gwazdauskas, FC 2012. Hormones, metabolites, and reproduction in Holsteins, Jerseys, and their crosses. *Journal of Dairy Science*, vol. 95, pp. 698-707.
- Butler, ST, Pelton, SH & Butler, WR 2006. Energy balance, metabolic status, and the first postpartum ovarian follicle wave in cows administered propylene glycol. *Journal of Dairy Science*, vol.82, pp. 938-2951.
- Butler, WR 2003. Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows. *Journal Anti-Aging Medicine*, vol. 83, pp.211-218.
- Butler, WR 2005. Inhibition of ovulation in the postpartum cow and the lactating sow. *Livestock Production Science*, vol. 98, pp. 5-12.
- Butler, WR, & Smith, BA 1989. Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, vol. 72, pp.67-783.
- Carvalho, PD, Souza, AH, Amundson, MC, Hackbart, KS, Fuenzalida, MJ, Herlihy, MM, Ayres, H, Dresch, AR, Vieira, LM, Guenther, JN,

- Grummer, RR., Fricke, PM, Shaver, RD & Wiltbank, MC 2014. Relationships between fertility and postpartum changes in body condition and body weight in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, vol. 97, pp. 3666-83.
- Chagas, LM, Bass, JJ, Blache, D, Burke, CR, Kay, JK, Lindsay, DR, Lucy, MC, Martin, GB, Meier, S, Rhodes, FM, Roche, JR, Thatcher, WW & Webb, R 2007. Invited review: New perspectives on the roles of nutrition and metabolic priorities in the subfertility of high-producing dairy cows. *Journal of Dairy Science*, vol. 90, pp. 4022-4032.
- Chapinal, N, Carson, ME, LeBlanc, SJ, Leslie, KE, Godden, S, Capel, M, Santos, JE, Overton, MW & Duffield, TF 2012. The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance. *Journal of Dairy Science*, vol. 95, pp. 1301-1309.
- Comin, A, Gerin, D, Cappa, A, Marchi, V, Renaville, R, Motta, M, Fazzini, U & Prandi, A 2002. The effect of an acute energy deficit on the hormone profile of dominant follicles in dairy cows. *Theriogenology*, 58:899-910.
- Darwash, AO, Lamming, GE & Woolliams, JA 1997. The phenotypic association between the interval to post-partum ovulation and traditional measures of fertility in dairy cattle. *Animal Science*, vol. 65, pp. 9-16.
- De la Sota, RL, Simmen, FA, Diaz, T & Thatcher, WW 1996. Insulin-like growth factor system in bovine first-wave dominant and subordinate follicles. *Biology of reproduction*, vol. 55, pp. 803-812.
- Drackley, JK 1999. Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier? *Journal of Dairy Science*, vol. 82, pp. 2259-2273.
- Dubuc, J, Duffield, TF, Leslie, KE, Walton, JS & LeBlanc, SJ 2012. Risk factors and effects of postpartum anovulation in dairy cows. *Journal of dairy science*, vol. 9, pp. 1845-1854.
- Fan, Z, Shu, S, Xu, C, Li, C, Xiao, X, Xia, C, Wang, G, Zhang, H, Xu & C, Yang, W 2017. Investigation of negative energy balance and postpartum anoestrus in an intensive dairy farm from the Chinese province of Heilongjiang. *Acta Veterinaria Brno*, vol. 86, pp. 59-65.
- Fonseca, FA, Britt, JH, McDaniel, BT, Wilk, JC & Rakes, AH 1983. Reproductive traits of Holsteins and Jerseys. Effects of age, milk yield, and clinical abnormalities on involution of cervix and uterus, ovulation, estrous cycles, detection of estrus, conception rate, and days open. *Journal of dairy science*, vol. 66, pp. 1128-1147.
- Garnsworthy, P, Fouladi-Nashta, A, Mann, G, Sinclair, K & Webb, R 2009. Effect of dietary-induced changes in plasma insulin concentrations during the early post-partum period on pregnancy rate in dairy cows. *Reproduction*, vol. 137, pp. 759-768.
- Gong, JG, Lee, WJ, Garnsworthy, PC & Webb, R 2002. Effect of dietary-induced increases in circulating insulin concentrations during the early postpartum period on reproductive function in dairy cows. *Reproduction*, vol. 123, pp. 419-427.
- González, FD, Muiño, R, Pereira, V, Campos, R & Bençedito, JL 2011. Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows. *Journal of Veterinary Science*, vol. 12, pp. 251-255.
- Garnsworthy, PC, Fouladi-Nashta, AA, Mann, GE, Sinclair, KD & Webb R 2009. Effect of dietary-induced changes in plasma insulin concentrations during the early post partum period on pregnancy rate in dairy cows *Reproduction*, vol.137, pp.759-68.
- Gráff, M, Süli, Á, Szilágyi, S & Mikó, E 2017. Relationship between Body Condition and some Reproductive Parameters of Holstein Cattle. *Advanced Research in Life Sciences*, vol. 1, pp. 59-63.
- Grainger, C, Wilhelms, GD & McGowan, AA 1982. Effect of body condition at calving and level of feeding in early lactation on milk production of dairy cows. *Australian Journal of experimental Agriculture and Animal Husbandry*, vol. 22, pp. 9-17.
- Green, JC, Meyer, JP, Williams, AM, Newsom, EM, Keisler, DH & Lucy, MC 2012. Pregnancy development from day 28 to 42 of gestation in postpartum Holstein cows that were either milked (lactating) or not milked (not lactating) after calving. *Reproduction*, vol. 143, pp.699-711.
- Grummer, RR 1995. Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. *Journal of animal science*, vol. 73, pp. 2820-2833.
- Grummer, RR 2007. Strategies to improve fertility of high yielding dairy farms: Management of the dry period. *Theriogenology*, vol. 68, pp. 281-288.
- Gutierrez, CG, Ralph, JH, Telfer, EE, Wilmut, I & Webb, R 2000. Growth and antrum formation of bovine preantral follicles in long-term culture in vitro. *Biology of Reproduction*, vol. 62, pp. 1322-1328.
- Herd, TH, Wensing, T, Haagsman, HP, Van Golde, LM & Breukink, HJ 1988. Hepatic triacylglycerol synthesis during a period of fatty liver development in sheep. *Journal of Lipid Research*, vol. 29, pp. 1997-2013.
- Jackson, RA, Wills, JR, Kendall, NR, Green, MJ, Murray, RD & Dobson, H 2011. Energy metabolites in pre- and postpartum dairy cattle as predictors of reproductive disorders. *Veterinary Record*, vol. 168, pp. 562.
- Jeong, JK, Choi, IS, Kang, Hur, TY, Jung, YH & Kim, IH 2015. Relationship between serum metabolites, body condition, peri- and postpartum health and resumption of postpartum cyclicity in dairy cows. *Livestock Science*, v. 181, pp. 31-37.
- Jorritsma, R, de Groot, MW, Vos, PL, Kruij, TA, Wensing, T & Noordhuizen, JP 2003. Acute fasting in heifers as a model for assessing the relationship between plasma and follicular fluid NEFA concentrations. *Theriogenology*, vol. 60, pp. 151-161.
- Jones, JI & Clemmons, DR. 1995. Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocrine Reviews*, vol. 16, pp. 3-34.
- Kafi, M & Mirzaei, A 2010. Effects of first postpartum progesterone rise, metabolites, milk yield, and body condition score on the subsequent ovarian activity and fertility in lactating Holstein dairy cows. *Tropical Animal Health and Production*, vol. 42, pp. 761-767.
- Kawashima, C, Fukihara, S, Maeda, M, Kaneko, E, Montoya, CA, Matsui, M, Shimizu, T, Matsunaga, N, Kida, K, Miyake, Y, Schams, D & Miyamoto, A 2007a. Relationship between metabolic hormones and ovulation of dominant follicle during the first follicular wave post-partum in high-producing dairy cows. *Reproduction*, vol. 133, pp. 155-163.
- Kawashima, C, Sakaguchi, M, Suzuki, T, Sasamoto, Y, Takahashi, Y, Matsui, M & Miyamoto, A 2007b. Metabolic profiles in ovulatory and anovulatory primiparous dairy cows during the first follicular wave postpartum. *The Journal of reproduction and development*, vol. 53, pp. 113-120.
- Kunz, PL, Blum, JW, Hart, IC, Bickel, H & Landis, J 1985. Effects of different energy intakes before and after calving on food intake, performance and blood hormones and metabolites in dairy cows. *Animal Production*, vol. 40, pp. 219-231.
- Landau, S, Braw-Tal, R, Kaim, M, Bor, A & Bruckental, I 2000. Preovulatory follicular status and diet affect the insulin and glucose content of follicles in high-yielding dairy cows. *Animal reproduction science*, vol. 64, pp. 181-197.
- Le Roith, D, Bondy, C, Yakar, S, Liu, JL & Butler, A 2001. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine reviews*, vol. 22, pp. 53-74.
- LeBlanc, S 2010. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *The Journal of reproduction and development*, vol. 56, pp. 29-35.
- Leon, HV, Hernandez-Ceron, J, Keisler, DH & Gutierrez, CG 2004. 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*, vol. 82, pp. 445-451.
- Leroy, JL, Vanholder, T, Delanghe, JR, Opsomer, G, Van Soom, A, Bols, PE & de Kruif, A 2004a. Metabolite and ionic composition of follicular fluid from different-sized follicles and their relationship to serum concentrations in dairy cows. *Animal reproduction science*, vol. 80, pp. 201-211.
- Leroy, JL, Vanholder, T, Delanghe, JR, Opsomer, G, Van Soom, A, Bols, PE, Dewulf, J & de Kruif, A 2004b. Metabolic changes in follicular fluid of the dominant follicle in high-yielding dairy cows early post partum. *Theriogenology*, vol. 62, pp. 1131-1143.

- Leroy, JL, Vanholder, T, Mateusen, B, Christophe, A, Opsomer, G, de Kruijf, A, Genicot, G & Van Soom, A 2005. Non-esterified fatty acids in follicular fluid of dairy cows and their effect on developmental capacity of bovine oocytes in vitro. *Reproduction*, vol. 130, pp. 485-95.
- Leroy, JL, Vanholder, T, Opsomer, G, Van Soom, A & de Kruijf, A 2006. The in vitro development of bovine oocytes after maturation in glucose and beta-hydroxybutyrate concentrations associated with negative energy balance in dairy cows. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, vol. 41, pp. 119-123.
- Lopez, H, Caraviello, DZ, Satter, LD, Fricke, PM & Wiltbank, MC. 2005. Relationship between level of milk production and multiple ovulations in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, vol. 88, pp. 2783-2793.
- Lucy, MC 2008. Functional differences in the growth hormone and insulin-like growth factor axis in cattle and pigs: implications for postpartum nutrition and reproduction. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, vol. 43, pp. 31-39.
- Lucy, MC, Staples, CR, Michel, FM & Thatcher, WW 1991. Energy balance and size and number of ovarian follicles detected by ultrasonography in early postpartum dairy cows. *Journal of dairy science*, vol. 74, pp. 473-482.
- Lucy, MC, Staples, CR, Thatcher, WW, Erickson, PS, Cleale, RM, Firkins, JL, Clark, JH, Murphy, MR & Brodie, BO 1992. Influence of diet composition, dry-matter intake, milk production and energy balance on time of post-partum ovulation and fertility in dairy cows. *Animal Production*, vol. 54, pp. 323-331.
- Lüttgenau, J, Purschke, S, Tsousis, G, Bruckmaier, RM & Bollwein, H 2016. Body condition loss and increased serum levels of nonesterified fatty acids enhance progesterone levels at estrus and reduce estrous activity and insemination rates in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, vol. 85, pp. 656-663.
- Magalhães, DM, Sales, ET, Padilha, RT, Silva, TFP, Tonioli, R & Figueiredo, JR 2012. Hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I): importantes reguladores das folículo-gêneses in vivo e in vitro. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, vol. 36, pp. 32-38.
- Mazerbourg, S, Bondy, CA, Zhou, J & Monget, P 2003. The insulin-like growth factor system: a key determinant role in the growth and selection of ovarian follicles? a comparative species study. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, vol. 38, pp. 247-258.
- McDougall, S, Burke, CR, MacMillan, KL, Williamson, NB 1995. Patterns of follicular development during periods of anovulation in pasture-fed dairy cows after calving. *Res Vet Sci*, vol. 58, pp. 212-216.
- Meikle, A, Kulcsar, M, Chilliard, Y, Febel, H, Delavaud, C, Cavestany, D, Chilbroste, P 2004. Effects of parity and body condition at parturition on endocrine and reproductive parameters of the cow. *Reproduction*, vol. 127, pp. 727-737.
- Mirzaei, A, Kafi, M, Ghavami, M, Mohri, M, Gheisari, H 2007. Ovarian activity in high and average producing Holstein cows under heat stress conditions. *Comparative Clinical Pathology*, vol. 16, pp. 235-241.
- Nebel, RL & McGilliard, ML 1993. Interactions of high milk yield and reproductive performance in dairy cows. *Journal of dairy science*, vol. 76, pp. 3257-3268.
- Nishimoto, H, Matsutani, R, Yamamoto, S, Takahashi, T, Hayashi, K-G, Miyamoto, A, Hamano, S & Tetsuka, M 2006. Gene expression of glucose transporter (GLUT) 1, 3 and 4 in bovine follicle and corpus luteum. *Journal of Endocrinology*, vol. 188, pp. 111-119.
- Ospina, PA, Nydam, DV, Stokol, T, Overton, TR 2010. Associations of elevated nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate concentrations with early lactation reproductive performance and milk production in transition dairy cattle in the northeastern United States. *Journal of dairy science*, vol. 93, pp. 1596-1603.
- Overton, TR 2001. Healthy livers make healthy cows. *Advanced Dairy technologies*, vol. 13, pp. 169-180.
- Patton, J, Kenny, DA, McNamara, S, Mee, JF, O'Mara, FP, Diskin, MG & Murphy, JJ 2007. Relationships Among Milk Production, Energy Balance, Plasma Analytes, and Reproduction in Holstein-Friesian Cows. *Journal of Dairy Science*, vol. 90, pp. 649-658.
- Poretsky, L & Kalin, MF 1987. The gonadotropic function of insulin. *Endocrine Reviews*, 8:132-141.
- Reist, M, Koller, A, Busato, A, Küpfer, U & Blum, JW 2000. First ovulation and ketone body status in the early postpartum period of dairy cows. *Theriogenology*, vol. 54, pp. 685-701.
- Rivera, GM, Chandrasekhar, YA, Evans, AC, Giudice, LC & Fortune, JE 2001. A potential role for insulin-like growth factor binding protein-4 proteolysis in the establishment of ovarian follicular dominance in cattle. *Biology of reproduction*, vol. 65, pp. 102-111.
- Rivera, GM & Fortune, JE 2003. Proteolysis of insulin-like growth factor binding proteins -4 and -5 in bovine follicular fluid: implications for ovarian follicular selection and dominance. *Endocrinology*, vol. 144, pp. 2977-2987.
- Roche, JR, Meier, S, Heiser, A, Mitchell, MD, Walker, CG, Crookenden, MA, Riboni, MV, Looor, JJ & Kay, JK 2015. Effects of precalving body condition score and prepartum feeding level on production, reproduction, and health parameters in pasture-based transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, vol. 98, pp. 7164-7182.
- Roche, JF, Mackey, D & Diskin, MD 2000. Reproductive management of postpartum cows. *Animal reproduction science*, vol. 60, pp. 703-712.
- Roche, JR, Friggens, NC, Kay, JK, Fisher, MW, Stafford, KJ & Berry, DP 2009. Invited review: Body condition score and its association with dairy cow productivity, health, and welfare. *Journal of Dairy Science*, vol. 92, pp. 5769-5801.
- Roche, JR, Macdonald, KA, Burke, CR, Lee, JM & Berry, DP 2007. Associations among body condition score, body weight, and reproductive performance in seasonal-calving dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, vol. 90, pp. 376-391.
- Roche, JR, Meier, S, Heiser, A, Mitchell, MD, Walker, CG, Crookenden, MA, Riboni, MV, Looor, JJ & Kay, JK 2015. Effects of precalving body condition score and prepartum feeding level on production, reproduction, and health parameters in pasture-based transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, vol. 98, pp. 7164-7182.
- Sakaguchi, M, Sasamoto, Y, Suzuki, T, Takahashi, Y, Yamada, Y 2004. Postpartum ovarian follicular dynamics and estrous activity in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, vol. 87, pp. 2114-2121.
- Scaramuzzi, RJ, Baird, DT, Campbell, BK, Driancourt, MA, Dupont, J, Fortune, JE, Gilchrist, RB, Martin, GB, McNatty, KP, McNeilly, AS, Monget, P, Monniaux, D, Vinales, C & Webb, R 2011. Regulation of folliculogenesis and the determination of ovulation rate in ruminants. *Reproduction Fertility and Development*, vol. 23, pp. 444-467.
- Shimizu, T, Murayama, C, Sudo, N, Kawashima, C, Tetsuka, M & Miyamoto, A 2008. Involvement of insulin and growth hormone (GH) during follicular development in the bovine ovary. *Animal Reproduction Science*, v. 106, pp. 143-152.
- Shin, E, Jeong, J, Choi, I, Kang, H, Hur, T, Jung, Y & Kim, I 2015. Relationships among ketosis, serum metabolites, body condition, and reproductive outcomes in dairy cows. *Theriogenology*, vol. 84, pp. 252-260.
- Shrestha, HK, Nakao, T, Suzuki, T, Akita, M & Higaki, T 2005. Relationships between body condition score, body weight, and some nutritional parameters in plasma and resumption of ovarian cyclicity postpartum during pre-service period in high-producing dairy cows in a subtropical region in Japan. *Theriogenology*, vol. 64, pp. 855-866.
- Silva, JM., & Price, CA 2002. Insulin and IGF-I are necessary for FSH-induced cytochrome P450 aromatase but not cytochrome P450 side-chain cleavage gene expression in oestrogenic bovine granulosa cells in vitro. *Journal of Endocrinology*, vol. 174, pp. 499-507.
- Silva, JR, Figueiredo, JR & Van den Hurk, R 2009. Involvement of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) system in ovarian folliculogenesis. *Theriogenology*, vol. 71, pp. 1193-1208.
- Sluczanowska-Glabowska, S, Laszczynska, M, Piotrowska, K, Glabowski, W, Kopchick, JJ, Bartke, A, Kucia, M & Ratajczak, MZ 2012. Morphology of ovaries in laron dwarf mice, with low circulating plasma levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and in bovine GH-transgenic mice, with high circulating plasma levels of IGF-1. *Journal of Ovarian Research*, vol. 5, pp. 18.

- Snijders, SE, Dillon, P, O'Callaghan, D & Boland, MP 2000. Effect of genetic merit, milk yield, body condition and lactation number on in vitro oocyte development in dairy cows. *Theriogenology*, vol. 53, pp. 981-989.
- Staples, CR, Thatcher, WW & Clark, JH 1990. Relationship between ovarian activity and energy status during the early postpartum period of high producing dairy cows. *Journal of Dairy Science*, vol. 73, pp. 938-947.
- Stewart, RE, Spicer, LJ, Hamilton, TD & Keefer, BE 1995. Effects of insulin-like growth factor I and insulin on proliferation and on basal and luteinizing hormone-induced steroidogenesis of bovine thecal cells: involvement of glucose and receptors for insulin-like growth factor I and luteinizing hormone. *Journal of animal science*, vol. 73, pp. 3719-3731.
- Stewart, RE, Spicer, LJ, Hamilton, TD, Keefer, BE, Dawson, LJ, Morgan, GL & Echternkamp, SE 1996. Levels of insulin-like growth factor (IGF) binding proteins, luteinizing hormone and IGF-I receptors, and steroids in dominant follicles during the first follicular wave in cattle exhibiting regular estrous cycles. *Endocrinology*, vol. 137, pp. 2842-2850.
- Taylor, VJ, Cheng, Z, Pushpakumara, PG, Beever, DE & Wathes, DC 2004. Relationships between the plasma concentrations of insulin-like growth factor-I in dairy cows and their fertility and milk yield. *Veterinary Record*, vol. 155, pp. 583-588.
- Vanholder, T, Leroy, JL, Dewulf, J, Duchateau, L, Coryn, M, de Kruif, A & Opsomer, G 2005. Hormonal and metabolic profiles of high-yielding dairy cows prior to ovarian cyst formation or first ovulation post partum. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, vol. 40, pp. 460-467.
- Vazquez-Anon, M, Bertics, S, Luck, M, Grummer, RR & Pinheiro, J 1994. Peripartum liver triglyceride and plasma metabolites in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, vol. 77, pp. 1521-1528.
- Veldhuis, JD, Kolp, LA, Toaff, ME, Strauss, JF & Demers, LM 1983. Mechanisms subserving the trophic actions of insulin on ovarian cells. In vitro studies using swine granulosa cells. *The Journal of clinical investigation*, vol. 72, pp. 1046-1057.
- Wathes, DC, Cheng, Z, Fenwick, MA, Fitzpatrick, R & Patton, J 2011. Influence of energy balance on the somatotrophic axis and matrix metalloproteinase expression in the endometrium of the postpartum dairy cow. *Reproduction*, vol. 141, pp. 269-281.
- Wathes, DC, Fenwick, M, Cheng, Z, Bourne, N, Llewellyn, S, Morris, DG, Kenny, D, Murphy, J & Fitzpatrick, R 2007. Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow. *Theriogenology*, vol. 68, pp. 232-241.
- Westwood, CT, Lean, IJ & Garvin, JK 2002. Factors Influencing Fertility of Holstein Dairy Cows: A Multivariate Description. *Journal of Dairy Science*, vol. 85, pp. 3225-3237.