

EFECTO DE LA RESTRICCIÓN PROTEICA DE VACAS DURANTE LA GESTACIÓN TARDÍA SOBRE EL CRECIMIENTO POSNATAL, EL METABOLISMO DE GLUCOSA - INSULINA Y LA CONCENTRACIÓN DE IGF-1 DE LA DESCENDENCIA.

S. Maresca¹, S.O. López Valiente¹, A. M. Rodríguez¹, N. M. Long², E. Pavan¹, G. Quintans³

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar si la cantidad de proteína suministrada a las vacas durante la gestación tardía afectaría el crecimiento postnatal y provocaría cambios en las concentraciones de glucosa, insulina y factor de crecimiento similar a la insulina. A los 121 días preparto, 68 vacas Angus, multíparas fueron bloqueadas por PV y fecha probable de parto y asignadas aleatoriamente a un bajo nivel de proteína (BP, 6% PC) o alto nivel de proteína (AP, 12% PC) y fueron asignadas a 12 corrales por tratamiento. Desde el parto al destete, las vacas fueron manejadas juntas en pasturas mejoradas. Los terneros fueron pesados y se registraron las medidas corporales al nacer. Se tomaron muestras de sangre al nacer y cada 30 días hasta el destete a los 180 días de edad. El peso vivo al nacer en la progenie AP tendió a ser mayor que la progenie BP ($P = 0,06$). Al nacer, los terneros de las madres BP tenían una mayor circunferencia cefálica ($P < 0,01$), circunferencia torácica ($P = 0,01$) y circunferencia del metatarso ($P = 0,02$). Sin embargo, la relación circunferencia de la cabeza / PV al nacer ($P = 0,04$), la relación circunferencia torácica / PV al nacer ($P = 0,01$), la relación longitud corporal / PV al nacer ($P = 0,05$) y la relación de altura / PV al nacer ($P = 0,01$) fue mayor en terneros BP. El índice de masa corporal fue mayor en terneros AP ($P = 0,04$). No se encontraron diferencias en el PV de los terneros al destete, ajustado a 205d y GDPV durante la lactancia ($P > 0,10$).

Las concentraciones de glucosa fueron mayores en terneros BP que en terneros AP desde el nacimiento hasta el destete ($81,0 \pm 1,5$ vs. $76,4 \pm 1,2$ mg / dl; $P < 0,001$) sin ningún cambio en las concentraciones de insulina durante el crecimiento previo al destete (BP = $1,61 \pm 0,04$ ng / ml; AP = $1,61 \pm 0,04$ ng / ml; $P > 0,10$). La concentración de IGF-1 al nacer fue menor en terneros BP ($P < 0,05$) y similar a los terneros AP durante el crecimiento postnatal ($P > 0,10$). Estos datos demuestran que un bajo nivel de proteína durante la gestación tardía en las vacas puede afectar el crecimiento fetal con un aumento proporcional de la circunferencia de la cabeza y un bajo índice de masa corporal. El nivel de proteína comprometió la regulación de la glucosa en la vida temprana y afectó la concentración de IGF-I de los terneros recién nacidos.

Palabras clave: gestación, subnutrición, crecimiento postnatal, metabolismo de glucosa.

ABSTRACT

The objective of this study was determine whether the amount of protein provided to cows during late gestation would affect postnatal growth and lead to changes on glucose, insulin and insulin-like growth factor concentrations. At 121 d prepartum, 68 multiparous Angus cows were blocked by BW and expected calving date and randomly assigned to low protein level (LP, 6% CP) or high protein

¹ Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, Estación Experimental Cuenca del Salado, Argentina.

² Departamento de Ciencias Animales y Veterinarias, Universidad de Clemson, Carolina del Sur, Estados Unidos de América.

³ Programa Nacional de Investigación en Producción de Carne y Lana, INIA Treinta y Tres, Uruguay.

level (HP, 12% CP) and were allotted in 12 pens per treatment. At calving, cows were managed together on improved pastures until weaning. Calves were weighed and body measurements were recorded at birth. Blood samples were taken at birth and each 30 d until weaning at 180 d of age. Body weight at birth on HP progeny tended to be greater than LP progeny ($P=0.06$). At birth, calves from LP dams had greater head circumference ($P < 0.01$), heart girth ($P=0.01$) and cannon bone circumference ($P=0.02$). However, head circumference /birth BW ratio ($P=0.04$), heart girth /birth BW ratio ($P=0.01$), body length /birth BW ratio ($P=0.05$) and height /birth BW ratio ($P=0.01$) was greater on LP calves. Body mass index was greater in HP calves ($P=0.04$). No differences were found on BW of calves at weaning, adjusted 205 d BW and ADG during lactation ($P > 0.10$). Glucose concentrations were greater on LP calves than HP calves from birth to weaning (81.0 ± 1.5 vs. 76.4 ± 1.2 mg/dl; $P < 0.001$) without any change in insulin concentrations during preweaning growth (LP= 1.61 ± 0.04 ng/ml; HP= 1.61 ± 0.04 ng/ml; $P > 0.10$). Insulin-like growth factor concentrations were lower on LP calves at birth ($P < 0.05$) and similar to HP calves during postnatal growth ($P > 0.10$). These data demonstrate that low protein during late gestation in bovine dams may affect fetal growth with proportional increasing of head circumference and low body mass index. Level of protein compromised glucose regulation in early life and affected the IGF-I concentration of newborn calves.

Keywords: gestation, undernutrition, postnatal growth, glucose metabolism.

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de cría en Argentina se manejan principalmente bajo pastoreo en condiciones extensivas. La calidad de los forrajes a menudo es pobre, particularmente durante el invierno, lo que lleva a muchas vacas con parición de primavera a sufrir períodos de desnutrición que coinciden con la segunda mitad de la gestación. La restricción de nutrientes durante la segunda mitad de ges-

tación puede causar retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) en fetos bovinos con efectos negativos en el crecimiento, el desarrollo reproductivo (Funston *et al.*, 2010, LeMaster *et al.*, 2016) y la calidad de la carcasa (Underwood *et al.*, 2010). La nutrición durante la gestación tardía puede afectar la condición corporal en el parto con consecuencias tanto en la producción de leche como en la calidad y el crecimiento del ternero durante la lactancia (LeMaster *et al.*, 2016). La suplementación proteica durante la gestación tardía se ha asociado con un mayor peso al destete cuando la dieta base de los forrajes contiene entre 5% y 8% de PC (Martin *et al.*, 2007; Stalker *et al.*, 2006; Funston *et al.*, 2010). Sin embargo, la producción y la calidad de la leche no se han evaluado y las consecuencias a largo plazo de la desnutrición fetal podrían confundirse con la producción y composición de leche materna durante el crecimiento posnatal hasta el destete.

La disponibilidad de nutrientes durante el desarrollo fetal puede alterar el metabolismo de la glucosa y la secreción de insulina durante el crecimiento postnatal. Ford *et al.* (2007) y Long *et al.* (2010) observaron niveles de glucosa alterados después de la prueba de tolerancia a la glucosa (TTG) en crías de ovejas y vacas que estaban desnutridas durante la gestación temprana a media. La restricción de nutrientes durante la gestación tardía en las ovejas resultó en corderos con una mayor concentración de glucosa e insulina después de TTG (Gardner *et al.*, 2005), pero las consecuencias en la progenie bovina apenas se han estudiado. Hay evidencia de que el crecimiento y desarrollo del páncreas es crítico durante la gestación tardía y los primeros meses de vida en fetos de ovejas (Fowden, 1980) y fetos de caballos (Fowden *et al.*, 2005) y puede ser sensible a niveles bajos de proteínas (Petrik *et al.*, 1999).

Las concentraciones de IGF-I son críticas para el desarrollo del feto y el peso al nacer (Brameld *et al.*, 2000). El crecimiento, la maduración y la función del páncreas son modulados por IGF en ratas (Hogg *et al.*, 1994). La IGF-I materna es particularmente

sensible a los niveles de proteína en la dieta de bovinos durante el segundo trimestre de gestación (Perry *et al.*, 2002).

El objetivo de este estudio fue comprender el impacto del nivel nutricional de proteína materna durante la gestación tardía, en el crecimiento de la descendencia asociado a los cambios en las concentraciones de glucosa, insulina e IGF-I.

MATERIALES Y MÉTODOS

El Comité institucional de Cuidado y Uso de Animales de INTA-CERBAS aprobó todos los procedimientos con animales utilizados en este estudio (Aprobación N°87).

Manejo de vacas y terneros

Sesenta y ocho vacas Angus multíparas se sincronizaron utilizando un dispositivo intravaginal con progestágeno (Cronipres®, Biogénesis-Bagó, Argentina) durante 7 días, y al retirar el dispositivo se administraron 500 µg de cloprostenol (Ciclase DL®, Syntex, Argentina) y 1 mg de benzoato de estradiol (Benzoato de Estradiol Syntex®, Argentina) por vía intramuscular. A las 48 h se realizó inseminación artificial a tiempo fijo (IATF) utilizando semen de un solo padre Angus. Quince días después de la IATF, se realizó servicio natural con un solo toro Angus durante un período de 15 días. A los 30 días después del final del período de servicio natural, se realizó diagnóstico de preñez por IA y servicio natural mediante ecografía transrectal. Las vacas fueron manejadas en pasturas de festuca durante la gestación temprana y media. Cuando las vacas tenían 134 ± 14 días de gestación, fueron estratificadas por peso corporal en 24 corrales y asignadas a una dieta baja en proteínas (BP) o alta en proteínas (AP) para proveer 6% y 12% de PC respectivamente. Las vacas fueron alimentadas para cumplir con el 100% de los requerimientos de EM en ambos tratamientos y proporcionar el 64% y el 121% de los requerimientos de PC para los tratamientos de BP y AP respectivamente (NRC, 2000). La dieta BP consistió en 98,5% de ensilaje de

maíz y 1,5% de premezcla mineral y la dieta AP consistió en 87,5% de ensilaje de maíz, 10% de harina de girasol granulada, 1% de urea y 1,5% de premezcla mineral. Después del parto, los terneros y sus madres se manejaron como un grupo en verdeos de avena y pasturas mixtas hasta el destete a los 180 días de edad de los terneros. El peso y el estado corporal de las vacas se registraron al momento del parto (menos de 12 h después del parto) y al destete. Los terneros fueron castrados a los 5 meses de edad. El peso corporal de los terneros se registró al nacer y cada 30 días hasta el destete. La producción de leche se evaluó con una máquina de ordeño portátil equipada con un medidor de leche en línea (TrueTest, Auckland, Nueva Zelanda) en los días 20, 34, 47, 75, 103, 135, 165 y 221 de lactancia. Las vacas fueron ordeñadas según el protocolo de Quintans *et al.* (2010). Por más detalles metodológicos ver página 24 de esta Serie Técnica.

Morfometría del ternero al nacer

Antes de las 12 h posparto se registró sexo del ternero, peso al nacer y las siguientes mediciones morfométricas: circunferencia de la cabeza (alrededor del hueso parietal y la mandíbula justo posterior a las órbitas de los ojos), circunferencia torácica (posterior a la pata delantera), circunferencia del metacarpo (punto más angosto del metacarpo), longitud del cuerpo (distancia lineal a lo largo de la columna vertebral desde el hueso occipital hasta la primera vértebra coccígea) y altura (distancia lineal desde el trocánter mayor del fémur hasta el piso). Se calculó la relación entre morfometría y peso corporal al nacer para determinar si el crecimiento fetal se ve afectado de manera asimétrica. El índice de masa corporal de los terneros recién nacidos se calculó dividiendo el peso al nacer de cada ternero por la raíz cuadrada de la longitud corporal.

Recolección de sangre y análisis

Las concentraciones de glucosa, insulina e IGF-I se determinaron en terneros al nacer y mensualmente hasta los 180 días de

edad. Los terneros se separaron de sus madres durante 16 h sin alimento ni agua antes de obtener muestras de sangre (6 ml) de la vena yugular, que se colocaron en hielo durante 3 h y se centrifugaron a 2500 x g durante 15 min para extraer el suero y luego almacenar a -20 ° C hasta su posterior análisis. La concentración de glucosa se determinó en sangre completa con un glucómetro electrónico de mano (Abbott®, Reino Unido) inmediatamente después de tomar la muestra de sangre (Wittrock *et al.*, 2013).

La concentración sérica de insulina se midió mediante RIA con el uso del anticuerpo de insulina anti-bovina (Sigma, St. Louis, Missouri, EE. UU.) e insulina humana estándar proporcionada por Laboratorios Beta (Buenos Aires, Argentina); la concentración mínima detectable fue de 0,05 ng / ml. Los coeficientes de variación intra e inter análisis fueron inferiores al 8% y al 11%, respectivamente. La concentración sérica de IGF-1 se cuantificó mediante RIA después de la extracción con etanol como se describe en Lacau Mengido *et al.* (2000). Se usó el anticuerpo IGF-1 (UB2-495) del NIDDK. El coeficiente de variación intra-análisis fue del 8% y la concentración mínima detectable fue de 2,5 ng / ml.

Análisis estadístico

Las vacas fueron bloqueadas de acuerdo a peso corporal y fecha de parto prevista y los corrales se consideraron la unidad experimental. Los datos de la descendencia, incluyendo peso corporal y morfometría, se analizaron utilizando el procedimiento MIXED de SAS (SAS Inst. Inc., Cary, NC). El modelo

incluyó los efectos fijos del tratamiento dietético materno, los bloques, el sexo y todas las posibles interacciones. El corral fue el efecto aleatorio anidado en el bloque por la interacción con el tratamiento. La concentración de glucosa en sangre total, insulina sérica e IGF-1 en suero se analizaron como medidas repetidas utilizando el procedimiento MIXED de SAS con tratamientos, edad y su interacción en el modelo. En todos los casos, los corrales se consideraron como unidad experimental y los datos se presentan como medias de mínimos cuadrados y promedios de MSE, y las diferencias se consideraron significativas a $P \leq 0,05$, con una tendencia a $P \leq 0,10$.

RESULTADOS

Los datos sobre el desempeño de las vacas en respuesta a diferentes niveles de proteína durante la gestación tardía se han informado previamente (López Valiente *et al.*, 2018). Se observó una tendencia a aumentar el peso corporal al nacer para AP en comparación con los terneros BP ($P = 0,06$; Cuadro 1). El tratamiento nutricional no influyó en el peso vivo (PV) de los terneros al destete ($P = 0,79$) y tampoco en el peso ajustado a los 205 días ($P = 0,45$). Los terneros machos fueron más pesados a los 45 días de vida ($P < 0,01$), sin embargo, el PV al destete ($P = 0,17$) y el peso ajustado a los 205 días ($P = 0,11$) fueron similares a las hembras. El aumento diario de peso vivo (ADPV) desde el nacimiento hasta el destete no estuvo influenciado por los tratamientos ($P = 0,66$), el sexo ($P = 0,14$) o el tratamiento x sexo ($P = 0,42$). Hubo una interacción tratamiento x sexo ($P = 0,02$) en ADPV desde el nacimiento hasta los 45 días.

Cuadro 1. Efecto del nivel de proteína durante la gestación tardía sobre el peso y ganancia de peso de los terneros¹.

Ítem	Tratamientos				MSE ³	P-valor		
	BP		AP			Trt ²	Sexo	Trt × sexo
	Machos	Hembras	Machos	Hembras				
PV, kg								
Nacimiento	27,8	25,4	29,3	27,9	1,1	0,06	0,08	0,64
Ajust. 45 d	76,5	65,8	76,3	73,3	2,4	0,13	<0,01	0,12
Destete	227	212	223	220	8	0,79	0,17	0,36
Ajust. 205 d	219	202	218	213	8	0,45	0,11	0,39
GDPV, kg/d								
Nacer a 45 d	1,08	0,90	1,00	1,03	0,04	0,55	0,07	0,02
45 d a destete	0,89	0,86	0,87	0,88	0,03	0,98	0,74	0,39
Nacer a destete	0,93	0,86	0,92	0,90	0,03	0,66	0,14	0,42

¹Las vacas fueron alimentadas con bajo nivel de proteína (BP= 6% PC) o alto nivel de proteína (AP= 12% PC); ²Trt=Tratamiento; ³MSE promedio

Los terneros nacidos de vacas AP tuvieron un aumento de la circunferencia de la cabeza ($P < 0,01$; Cuadro 2), circunferencia torácica ($P = 0,01$) y circunferencia del metatarso ($P = 0,02$) en comparación con los terneros nacidos de vacas BP. La longitud corporal ($P = 0,49$) y la altura ($P = 0,74$) no fueron diferentes entre los tratamientos. Los terneros machos tuvieron una mayor circunferencia torácica ($P = 0,02$), circunferencia del metatarso ($P = 0,01$) y una tendencia a mayor longitud del cuerpo ($P = 0,07$) que las terneras. La circunferencia de la cabeza ($P = 0,20$) y la altura ($P = 0,28$) no fueron diferentes entre los sexos. No hubo interacción tratamiento x sexo para ninguna variable.

El nivel de nutrición proteica de las vacas afectó el crecimiento fetal de forma asimétrica. Los terneros recién nacidos BP tuvieron una mayor relación circunferencia de la cabeza / peso al nacer ($P = 0,04$; Cuadro 3), relación circunferencia torácica / peso al nacer ($P = 0,01$), relación de altura / peso al nacer ($P = 0,01$) y relación longitud corporal / peso al nacer ($P = 0,05$). La relación circunferencia del metatarso / peso al nacer ($P = 0,28$) no fue diferente entre los tratamientos. No hubo efecto sexo en ninguna de estas variables ($P > 0,10$). El índice de masa corporal fue inferior en terneros BP ($P = 0,04$) y en terneras ($P = 0,01$). No hubo interacción tratamiento x sexo para ninguna de estas variables ($P > 0,10$).

Cuadro 2. Efecto del nivel de proteína durante la gestación tardía sobre la morfometría de los terneros al nacer¹.

Ítem	Tratamientos				MSE ³	P-valor		
	BP		AP			Trt ²	Sex	Trt x sex
	Macho	Hembra	Macho	Hembra				
Circ. cefálica, cm	45,6	44,2	46,6	46,5	0,6	<0,01	0,20	0,28
Circ. torácica, cm	72,5	68,6	73,7	72,6	1,0	0,01	0,02	0,17
Circ. metatarso, cm	10,9	10,6	11,5	10,8	0,2	0,02	0,01	0,24
Largo, cm	75,9	71,7	75,1	74,3	1,4	0,49	0,07	0,21
Alto, cm	61,0	58,9	60,3	60,3	0,9	0,74	0,29	0,30

¹Las vacas fueron alimentadas con bajo nivel de proteína (BP= 6% PC) o alto nivel de proteína (AP= 12% PC); ²Trt=Tratamiento; ³MSE promedio

Cuadro 3. Efecto del nivel de proteína durante la gestación tardía sobre la relación morfometría/peso al nacer¹.

Ítem	Tratamientos				MSE ³	P-valor		
	BP		AP			Trt ²	Sexo	Trt x sexo
	Macho	Hembra	Macho	Hembra				
Circ. cefálica/ PV, cm/kg	1,67	1,78	1,59	1,63	0,06	0,04	0,17	0,57
Circ. Torácica. / PV, cm/kg	2,65	2,68	2,51	2,38	0,08	0,01	0,52	0,34
Circ. metatarso/ PV, cm/kg	0,41	0,41	0,40	0,39	0,01	0,28	0,95	0,68
Largo / PV, cm/kg	2,80	2,77	2,53	2,70	0,11	0,05	0,52	0,37
Alto / PV, cm/kg	2,24	2,31	2,09	2,14	0,06	0,01	0,35	0,85
Índice de masa corporal, kg/m ²	3,19	2,93	3,45	3,14	0,1	0,04	0,01	0,77

¹Las vacas fueron alimentadas con bajo nivel de proteína (BP= 6% PC) o alto nivel de proteína (AP= 12% PC); ²Trt=Tratamiento; ³MSE promedio

Las concentraciones de glucosa en sangre total desde el nacimiento hasta el destete fueron mayores para los terneros BP en comparación con los terneros AP ($81,0 \pm 1,5$ vs. $76,4 \pm 1,2$ mg / dl; Figura 1a). Los terneros nacidos de vacas BP tuvieron la concentración de glucosa aumentada durante los primeros 60 días de vida, pero la concentración volvió a niveles similares de los terneros AP desde los 60 días hasta el destete. Hubo un efecto significativo de la edad sobre las concentraciones de glucosa ($P < 0,001$). Las concentraciones séricas de insulina desde el nacimiento hasta el destete no se vieron afectadas ($P = 0,96$) por el tratamiento nutri-

cional (BP = $1,61 \pm 0,04$ ng / ml; AP = $1,61 \pm 0,04$ ng / ml; Figura 1b).

La concentración sérica de IGF-I al nacer fue mayor en AP en comparación con los terneros BP ($P < 0,05$) pero no hubo efecto ($P > 0,10$) de las dietas maternas después del nacimiento hasta el destete (BP = 361 ± 12 ng / ml; AP = 358 ± 13 ng / ml; Figura 1c). La concentración sérica de IGF-I cambió con la edad de los terneros. Las concentraciones séricas de IGF-I fueron más bajas al nacer y aumentaron hasta el día 90 en ambos grupos ($P < 0,01$), luego hubo una disminución en las concentraciones hasta los 180 d de edad.

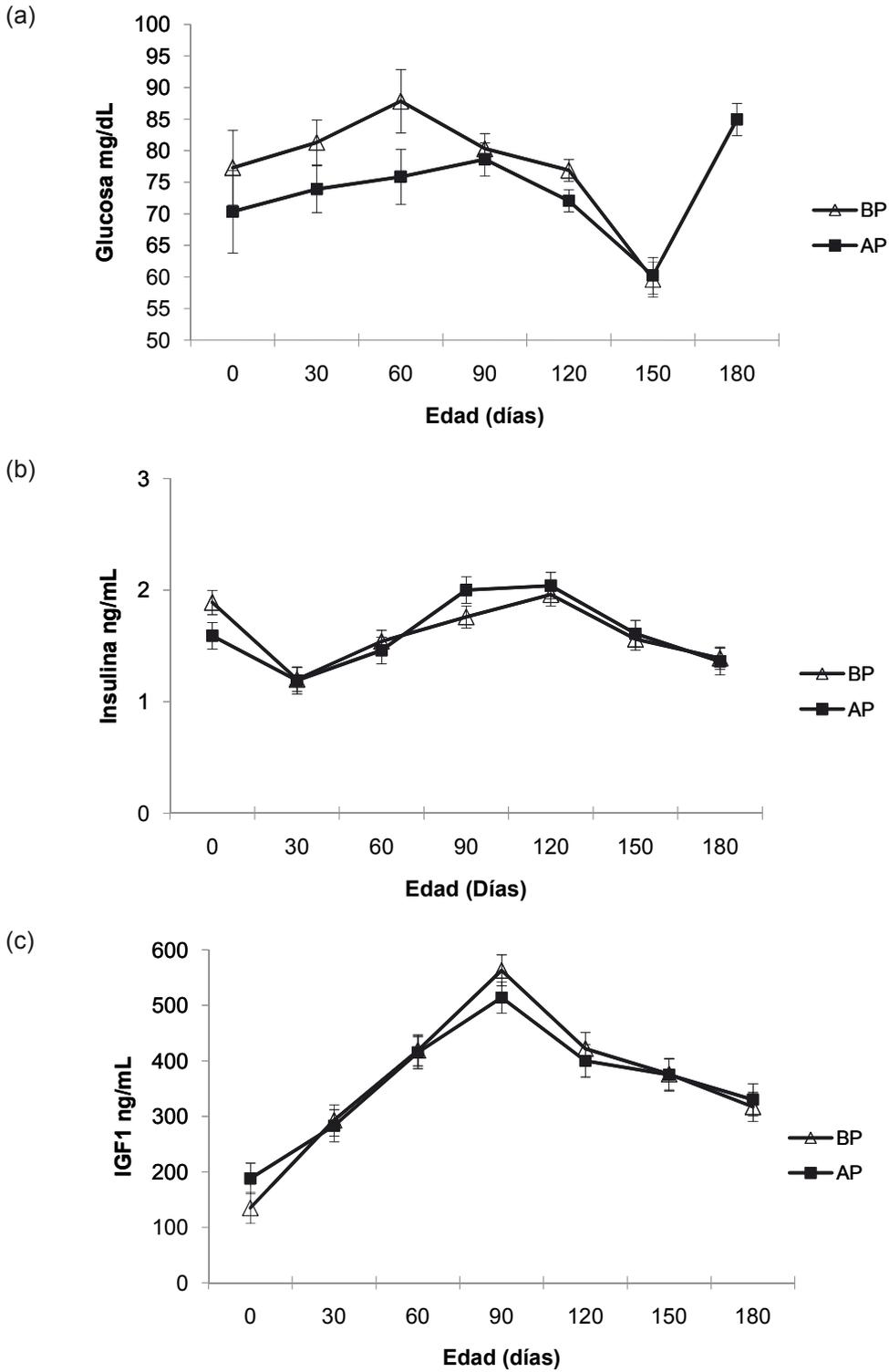


Figura 1. Efecto del nivel de proteína bajo o alto durante la gestación tardía sobre: la concentración de glucosa (a), insulina (b) e IGF-1 (c) en la descendencia.

DISCUSIÓN

Se ha demostrado que la restricción del consumo de energía durante la gestación tardía disminuye el peso al nacer, tanto en vacas (Wiltbank *et al.*, 1962; Corah *et al.*, 1975; Houghton *et al.*, 1990; Freetly *et al.*, 2000) como en vaquillonas (Corah *et al.*, 1975; Bellows and Short 1978; Warrington *et al.*, 1988; Spitzer *et al.*, 1995). Por el contrario, cuando las madres fueron alimentadas con una dieta deficiente en proteínas con una ingesta adecuada de energía durante la segunda mitad de la gestación, el peso al nacer no se vio afectado. Estos resultados son consistentes para vacas (Stalker *et al.*, 2006; Larson *et al.*, 2009) y vaquillonas (Cartens *et al.*, 1987; Martin *et al.*, 2007). En nuestro estudio, observamos solo una tendencia a disminuir el peso al nacer en terneros BP. La restricción nutricional parece ser más severa cuando la ingesta de energía es limitada (LeMaster *et al.*, 2016). En términos generales, las vacas alimentadas con forraje bajo en proteínas durante la gestación tardía no han tenido una disminución drástica del peso y el estado corporal ha estado cerca de cinco o más (Cartens *et al.*, 1987; Larson *et al.*, 2009).

El retraso del crecimiento intrauterino puede dar lugar a la aparición de varios cambios morfológicos sin ningún cambio en el peso al nacer (Barker *et al.*, 1998). La circunferencia torácica fue mayor en fetos de ovejas con restricción de nutrientes en el día 45 de gestación (Osgerby *et al.*, 2002). En nuestro estudio, solo se observó una tendencia a un mayor peso corporal al nacer en los terneros AP, sin embargo, los terneros BP tuvieron aumentos significativos en la circunferencia de la cabeza, circunferencia torácica y una tendencia a un aumento en la circunferencia del metatarso. Por lo tanto, sobre la base de la dimensión corporal, los terneros nacidos de madres BP eran más pequeños que los nacidos de madres AP. Estos datos confirman investigaciones previas de Long *et al.* (2009) que indican que el peso fetal puede ser poco confiable como indicador de RCIU, incluso si ocurre durante la gestación tardía.

El crecimiento desproporcionado de órganos es indicativo de retraso del crecimiento intrauterino (McMillen *et al.*, 2001; Platz y Newman, 2008). La restricción nutricional durante la gestación temprana seguida de una realimentación generó fetos más pequeños con un aumento del peso cerebral y cardíaco en relación al peso corporal fetal (Long *et al.*, 2009). Nuestro estudio demuestra que el crecimiento fetal puede verse afectado de manera desproporcionada por el nivel de nutrición proteica de las madres al final de la gestación. En condiciones de retraso del crecimiento intrauterino, un fenómeno conocido como preservación del cerebro ocurre cuando el desarrollo del cerebro fetal se prioriza sobre otros órganos como el músculo esquelético, el hígado, los riñones o las vísceras (Barker, 1998). Una mayor relación entre circunferencia de la cabeza y peso al nacer en los terneros BP en comparación con los terneros AP sugiere que se ha producido un efecto de preservación del crecimiento del cerebro. El índice de masa corporal reducido observado en terneros BP también apoya la noción de que han experimentado un retraso del crecimiento en el útero.

La disponibilidad prenatal de nutrientes puede influir en la capacidad de los terneros para regular la concentración de glucosa en sangre durante el crecimiento postnatal. Gardner *et al.* (2005) informaron que ovejas restringidas durante la gestación tardía, resultaron en corderos con una mayor concentración de glucosa e insulina en plasma después de un test de tolerancia a la glucosa (TTG) y no se encontraron cambios importantes en la homeostasis de glucosa-insulina en las crías de ovejas restringidas durante la gestación temprana. Sin embargo, Ford *et al.* (2007) y Long *et al.* (2010) informan una homeostasis de glucosa alterada después de un TTG en crías de ovejas y vacas desnutridas durante la gestación temprana a media.

Inmediatamente después del nacimiento, la función endócrina del páncreas debe controlar la glicemia de la transición del neonato desde la nutrición parenteral a la enteral. Por lo tanto, el desarrollo del páncreas fetal y neo-

natal es crítico para controlar la homeostasis de la glucosa durante los primeros meses de vida. Los estudios en fetos ovinos (Fowden, 1980) y fetos equinos (Fowden *et al.*, 2005) demostraron que la sensibilidad de las células β pancreáticas a la glucosa y la arginina exógena aumentó durante la gestación tardía. Trabajos recientes han demostrado que el páncreas fetal bovino es sensible a la restricción de nutrientes maternos durante la primera o segunda mitad de la gestación (Washburn *et al.*, 2016; Keomanivong *et al.*, 2017). En nuestro trabajo, los terneros nacidos de madres BP fueron hiperglucémicos durante los primeros 60 días de vida, pero las concentraciones de glucosa volvieron a niveles similares a los terneros AP desde los 60 días hasta el destete. La alta concentración de glucosa en BP podría estar relacionada con resistencia a la insulina y no con la deficiencia de insulina, dado que se observaron niveles similares de insulina entre los tratamientos. Un retardo del crecimiento intrauterino inducido experimentalmente en ratas resultó en alteraciones del páncreas endócrino, reducido peso pancreático y masa de células β al nacer y disminución de la secreción de insulina en la vida adulta. Los estudios mostraron que la descendencia de ratas alimentadas con una dieta isocalórica pero baja en proteínas (8% PC) indujo no solo el retraso del crecimiento, sino que también alteró el equilibrio entre la proliferación de células β y la muerte de células β . La hiperglucemia observada en los primeros 60 días de terneros BP podría reflejar un retardo en el desarrollo del páncreas causado por la desnutrición materna durante la gestación tardía. Sin embargo, una concentración de glucosa similar entre tratamientos después de 60 días podría estar indicando que el páncreas puede haber sido sometido a un desarrollo compensatorio.

Los efectos de la restricción nutricional en el desarrollo fetal pueden estar mediados por la alteración del eje IGF (Bauer *et al.*, 1995). La IGF-I e IGF-II son péptidos mitogénicos que tienen un papel fundamental en la regulación del crecimiento fetal debido a su capacidad para estimular la proliferación y

diferenciación de múltiples tipos de células (Brameld *et al.*, 1998). La reducción de la ingesta de energía al 25% de los requerimientos en ovejas preñadas entre 110 días y 124 días de gestación aumentó la concentración de GH en plasma y disminuyó la concentración de IGF-I en plasma tanto en las madres como en sus fetos (Bauer *et al.*, 1995). Los estudios han demostrado que la concentración de IGF-I en suero fetal se correlaciona positivamente con el peso fetal, la tasa de crecimiento, la altura de la grupa y la altura de la cadera en bovinos (Holland *et al.*, 1997) y el peso al nacer en ovinos (Owens *et al.*, 1994). Durante la gestación tardía y el crecimiento posnatal, IGF-I modula positivamente la tasa de síntesis de proteínas e inhibe las tasas de degradación de proteínas que contribuyen a la hipertrofia de miofibras (Oksbjerg *et al.*, 2004). En nuestro experimento, el aumento de la concentración de IGF-1 en terneros AP puede estar asociado con un mayor índice de masa corporal al nacer.

Hay pruebas en ratas que indican que IGF contribuye al crecimiento, la maduración y el crecimiento de las células β del páncreas (Hogg *et al.*, 1993). Las crías de ratas que recibieron una dieta baja en proteínas durante la gestación tuvieron una masa de células β pancreáticas reducida y un contenido de insulina pancreática reducida asociado a una expresión pancreática reducida de IGF-II en comparación con animales bien alimentados (Petrik *et al.*, 1999). Por lo tanto, es posible que en este estudio la alteración de la nutrición prenatal durante la gestación tardía haya afectado la ontogenia de las células β y haya comprometido la funcionalidad del páncreas y contribuido a la desregulación de la glucosa durante la vida temprana.

En conclusión, nuestro experimento demuestra que un bajo nivel de proteína durante la gestación tardía en las vacas puede afectar el crecimiento fetal. El peso corporal al nacer se vio ligeramente afectado, mientras que varios cambios en la morfometría al nacer en terneros BP sugieren que el peso corporal puede no ser la mejor medida para detectar si el crecimiento fetal se ve afectado en las

madres bovinas debido a la restricción tardía de nutrientes durante la gestación. La relación entre las medidas corporales y el peso al nacer puede detectar el crecimiento fetal desproporcionado. El aumento proporcional de la circunferencia de la cabeza y el bajo índice de masa corporal en terneros BP demuestran que la restricción proteica de las madres genera retardo en el crecimiento fetal. El nivel de proteínas en la dieta afectó la concentración de IGF-I de terneros recién nacidos. Por lo tanto, es posible que la desnutrición prenatal bovina conduzca a un desarrollo inadecuado del páncreas asociado con una disminución de la concentración de IGF-I y resulte en una regulación comprometida de la glucosa en la vida temprana.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por el Programa Nacional de Producción Animal (PNPA 1126023) del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

Barker, D.J.P. 1998. *In utero* programming of chronic disease. *Clinical Science*, 95(2): 115–128.

Bauer, M.K.; Breier, B.H.; Harding, J.E.; Veldhuis, J.D.; Gluckman, P.D. 1995. The fetal somatotrophic axis during long term maternal undernutrition in sheep: evidence for nutritional regulation in utero. *Endocrinology*, 136(3): 1250–1257.
<https://doi.org/10.1210/en.136.3.1250>

Bellows, R.A., Short, R.E. 1978. Effects of precalving feed level on birth weight, calving difficulty and subsequent fertility. *Journal of Animal Science*, 46(6): 1522–1528.
<https://doi.org/10.2527/jas1978.4661522x>

Brameld, J.M.; Buttery, P.J.; Dawson, J.M.; Harper, J.M.M. 1998. Nutritional and hormonal control of skeletal muscle cell growth and differentiation. *Proceedings of the Nutrition Society*, 57(2): 207–217.

Brameld, J.M.; Mostyn, A.; Dandrea, J.; Stephenson, T.J.; Dawson, J.; Buttery, P.J.; Symonds, M.E., 2000. Maternal nutrition alters the expression of insulin-like growth factors in fetal sheep liver and skeletal muscle. *Journal of Endocrinology*, 167(3): 429–438.

Carstens, G.E.; Johnson, D.E.; Holland, M.D.; Odde, K.G. 1987. Effects of prepartum protein nutrition and birth weight on basal metabolism in bovine neonates. *Journal of Animal Science*, 65(3): 745–751.
<https://doi.org/10.2527/jas1987.653745x>

Corah, L.R.; Dunn, T.G.; Kaltenbach, C.C. 1975. Influence of prepartum nutrition on the reproductive performance of beef females and the performance of their progeny. *Journal of Animal Science*, 41(3): 819–824.
<https://doi.org/10.2527/jas1975.413819x>

- Ford, S.P.; Hess, B.W.; Schwope, M.M.; Niljand, M.J.; Gilbert, J.S.; Vonnahme, K.A.; Means, W.J.; Han, H.; Nathanielsz P.W.** 2007. Maternal undernutrition during early to mid-gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring. *Journal of Animal Science*, 85(5): 1285–1294.
<https://doi.org/10.2527/jas.2005-624>
- Fowden, A.L.** 1980. Effects of arginine and glucose on the release of insulin in the sheep fetus. *Journal of Endocrinology*, 85(1): 121–129.
- Fowden, A.L.; Gardner, D.S.; Ousey, J.C.; Giussani, D.A.; Forhead, A.J.** 2005. Maturation of pancreatic β -cell function in the fetal horse during late gestation. *Journal of Endocrinology*, 186: 467–473.
- Freetly, H.C., Ferrell, C.L., Jenkins, T.G.** 2000. Timing of realimentation of mature cows that were feed-restricted during pregnancy influences birth weights and growth rates. *Journal of Animal Science*, 78(11): 2790–2796.
<https://doi.org/10.2527/2000.78112790x>
- Funston, R.N.; Martin, J.L.; Adams, D.C.; Larson, D.M.** 2010. Winter grazing systems and supplementation of beef cows during late gestation influences heifer progeny. *Journal of Animal Science*, 88(12): 4094–4101.
<https://doi.org/10.2527/jas.2010-3039>
- Gardner, D.S., Tingey, K., Van Bon, B.W., Ozanne, S.E., Wilson, V., Dandrea, J., Keisler, D.H., Stephenson, T., Symonds, M.E.** 2005. Programming of glucose-insulin metabolism in adult sheep after maternal undernutrition. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(4): R947-R954.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00120.2005>
- Hogg, J.; Han, V.K.M.; Clemmons, D.R.; Hill, D.J.** 1993. Interactions of glucose, insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in the regulation of DNA synthesis by isolated fetal rat islets of Langerhans. *Journal of Endocrinology*, 138(3): 401–412.
- Hogg, J.; Hill, D.J.; Han, V.K.M.** 1994. The ontogeny of insulin-like growth factor (IGF) and IGF binding protein gene expression in the rat pancreas. *Journal of Molecular Endocrinology*, 13: 49–58.
- Holland, M.D.; Hossner, K.L.; Williams, S.E.; Wallace, C.R.; Niswender, G.D.; Odde, K.G.** 1997. Serum concentrations of insulin-like growth factors and placental lactogen during gestation in cattle I. Fetal profiles. *Domestic animal endocrinology*, 14(4): 231–239.
[https://doi.org/10.1016/S0739-7240\(97\)00023-4](https://doi.org/10.1016/S0739-7240(97)00023-4)
- Houghton, P.L.; Lemenager, R.P.; Horstman, L.A.; Hendrift, K.S.; Moss, G.E.** 1990. Effects of body condition, pre- and postpartum energy level and early weaning on reproductive performance of beef cows and preweaning calf gain. *Journal of Animal Science*, 68(5): 1438–1446.
<https://doi.org/10.2527/1990.6851438x>
- Keomanivong, F. E.; Camacho, L. E.; Lemley, C. O.; Kiemper, E. A.; Yunusova, R. D.; Borowicz, P. P.; Kirsch, J. D.; Vonnahme, K. A.; Caton, J. S.; Swanson K. C.** 2017. Effects of realimentation after nutrient restriction during mid- to late-gestation on pancreatic digestive enzymes, serum insulin and glucose levels, and insulin-containing cell cluster morphology. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 101(3): 589-604. <https://doi.org/10.1111/jpn.12480>
- Lacau-Mengido, M.I.; Mejía, M.E.; Díaz-Torga, G.S; Gonzalez Iglesias, A.; Formía, N.; Libertun, C.; Becú-Villalobos, D.** 2000. Endocrine studies in ivermectin-treated heifers from birth to puberty. *Journal of Animal Science*, 78(4): 817–824.
<https://doi.org/10.2527/2000.784817x>
- Larson, D.M.; Martin, J.L.; Adams, D.C.; Funston, R.M.** 2009. Winter grazing system and supplementation during late gestation influence performance of beef cows and steer progeny. *Journal of Animal Science*, 87(3): 1147–1155.
<https://doi.org/10.2527/jas.2008-1323>

- LeMaster, C.L.; Taylor, R.K.; Ricks, R.E.; Long N.M.** 2016. The effects of late gestation maternal nutrient restriction with or without protein supplementation on endocrine regulation of newborn and postnatal beef calves. *Theriogenology*, 87: 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.08.004>
- Long, N.M.; Prado-Cooper, M.J.; Krehbiel, C.R.; Wettemann, R.P.** 2010. Effects of nutrient restriction of bovine dams during early gestation on postnatal growth and regulation of plasma glucose. *Journal of Animal Science*, 88(10): 3262–3268. <https://doi.org/10.2527/jas.2010-3214>
- Long, N.M.; Vonnahme, K.A.; Hess, B.W.; Nathanielsz, P.W.; Ford, S.P.** 2009. Effects of early gestational undernutrition on fetal growth, organ development, and placental composition in the bovine. *Journal of Animal Science*, 87(6): 1950–1959. <https://doi.org/10.2527/jas.2008-1672>
- López Valiente, S.; Maresca, S.; Rodríguez, A.M.; Palladino, R.A.; Lacau-Mengido, I.M.; Long N.M.; Quintans, G.** 2018. Effect of protein restriction of Angus cows during late gestation: Subsequent reproductive performance and milk yield. *The Professional Animal Scientist*, 34(3): 261–268. <https://doi.org/10.15232/pas.2017-01701>
- McMillen, I.C.; Adams, M.B.; Ross, J.T.; Coulter, C.L.; Simonetta, G.; Owens, J.A.; Robinson, J.S.; Edwards, L.J.** 2001. Fetal growth restriction: Adaptations and consequences. *Reproduction*, 122: 195–204.
- Martin, J.L.; Vonnahme, K.A.; Adams, D.C.; Lardy, G.P.; Funston R.N.** 2007. Effect of dam nutrition on growth and reproductive performance of heifer calves. *Journal of Animal Science*, 85(3): 841–847. <https://doi.org/10.2527/jas.2006-337>
- NRC.** 2000. Nutrient Requirements of Beef Cattle. 7 th ed. Natl. Acad. Press, Washington, DC.
- Oksbjerg, N., Gondretb, F., Vestergaarda M.** 2004. Basic principles of muscle development and growth in meat-producing mammals as affected by the insulin-like growth factor (IGF) system. *Domestic animal endocrinology*, 27(3): 219–240. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2004.06.007>
- Osgerby, J.C.; Wathes, D.C.; Howard, D.; Gadd, T.S.** 2002. The effect of maternal undernutrition on ovine fetal growth. *Journal of Endocrinology*, 173: 131–141.
- Owens, J.A.; Kind, K.L.; Carbone, F.; Robinson, J.S.; Owens, P.C.** 1994. Circulating insulin-like growth factor-I and factor-II and substrates in fetal sheep following restriction of placental growth. *Journal of Endocrinology*, 140: 5–13.
- Perry, V.E.A.; Norman, S.T.; Daniel, R.C.W.; Owens, P.C.; Grant, P.; Doogan, V.J.** 2002. Insulin-like growth factor levels during pregnancy in the cow are affected by protein supplementation in the maternal diet. *Animal Reproduction Science*, 72(1-2): 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(02\)00069-6](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(02)00069-6)
- Petrik, J.; Reusens, B.; Avany, E.; Remacle, C.; Coelho, C.; Hoet, J.J.; Hill, D.J.** 1999. A low protein diet *al*.ters the balance of islet cell replication and apoptosis in the fetal and neonatal rat and is associated with a reduced pancreatic expression of insulin-like growth factor-II. *Endocrinology*, 140(10): 4861–73. <https://doi.org/10.1210/endo.140.10.7042>
- Platz, E.; Newman, R.** 2008. Diagnosis of IUGR: Traditional biometry. *Seminars in Perinatology*, 32(3): 140–147. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.02.002>

- Quintans, G.; Banchemo, G.; Carriquiry, M.; López-Mazz, C.; Baldi, F.** 2010. Effect of body condition and suckling restriction with and without presence of the calf on cow and calf performance. *Animal Production Science*, 50(10): 931–938. <https://doi.org/10.1071/AN10021>
- Spitzer, J.C.; Morrison, D.G.; Wettemann, R.P.; Faulkner, L.C.** 1995. Reproductive responses and calf birth and weaning weights as affected by body condition at parturition and postpartum weight gain in primiparous beef cows. *Journal of Animal Science*, 73(5): 1251–1257. <https://doi.org/10.2527/1995.7351251x>
- Stalker, L.A.; Adams, D.C.; Klopfenstein, T.J.; Feuz, D.M.; Funston, R.N.** 2006. Effects of pre-and postpartum nutrition on *Reproduction* in spring calving cows and calf feedlot performance. *Journal of Animal Science*, 84(9): 2582–2589. <https://doi.org/10.2527/jas.2005-640>
- Underwood, K.R.; Tong, J.F.; Price, P.L.; Roberts, A.J.; Grings, E.E.; Hess, B.W.; Means, W.J.; Du, M.** 2010. Nutrition during mid to late gestation affects growth, adipose tissue deposition, and tenderness in cross-bred beef steers. *Meat Science*, 86(3): 588–593. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2010.04.008>
- Warrington, B.G.; Byers, F.M.; Schelling, G.T.; Forrest, D.W.; Baker, J.F.; Greene, L.W.** 1988. Gestation nutrition, tissue exchange and maintenance requirements of heifers. *Journal of Animal Science*, 66(3): 774–782. <https://doi.org/10.2527/jas1988.663774x>
- Washburn, J.L.; Taylor, R.K.; Long, N.M.** 2016. The effects of early or mid-gestation nutrient restriction on bovine fetal pancreatic development. *Journal of Animal Science*, 94 (sup. 1): 67.
- Wittrock, J.A.M.; Duffield, T.F.; LeBlanc, S.J.** 2013. Short communication: Validation of a point-of-care glucometer for use in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 96(7): 4514–4518. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6533>
- Wiltbank, J.N.; Rowden, W.W.; Ingalls, J.E.; Gregory, K.E.; Koch, R.M.** 1962. Effect of energy level on reproductive phenomena of mature Hereford cows. *Journal of Animal Science*, 21(2): 219–225. <https://doi.org/10.2527/jas1962.212219x>