Capítulo 5 Fisiología del período de transición, posparto y retorno al estro en vacas lecheras: desafíos para la producción sustentable

Chapter 5 Physiology of transition period, postpartum and return to estrus in dairy cow: challenges to sustainable production

GARCÍA-CASILLAS, Arturo César^{1*†}, PRADO-REBOLLEDO, Omar Francisco¹ y PARRA-DELGADO, Hortensia²

Universidad de Colima-Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia¹, Facultad de Ciencias Químicas². México. km 40 carretera Colima-Manzanillo, S/N, Tecomán, Colima, México, CP. 28100

ID 1^{er} Autor: *García-Casillas, Arturo César* / **ORC ID:** 0000-0002-7716-210X, **CVU CONACYT ID** 367126

ID 1^{er} Coautor: *Prado-Rebolledo, Omar Francisco* / **ORC ID:** 0000-0001-8802-0177, **CVU CONACYT ID:** 82641

ID 2^{do} Coautor: *Parra-Delgado, Hortensia* / **ORC ID:** 0000-0002-4375-6217, **CVU-CONACYT ID:** 37868

DOI: 10.35429/H.2020.2.63.85

A. García, O. Prado y H. Parra

*agarcia155@ucol.mx

N. Niño, M. Valencia y M. García. (AA. VV.) Sustentabilidad, Turismo y Educación. Handbooks-TII-©ECORFAN-Mexico, Guerrero, 2020.

Resumen

El objetivo del presente capítulo fue esquematizar las principales adaptaciones metabólicas y endocrinas, presentes en vacas lecheras durante el período de transición y el posparto, para comprender cómo estas afectan la fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y el retorno al estro. En este sentido, se realizó una síntesis bibliográfica actualizada sobre la manipulación hormonal del ciclo reproductivo, para asegurar la producción sustentable (una cría/lactancia/año). El capítulo también contribuye con información vigente sobre: la producción de leche, grasa láctea y caseínas en la glándula mamaria; información que servirá de apoyo a toda persona que se dedique o tenga relación con la producción sustentable de vacas lecheras.

Período de transición, Adaptaciones metabólicas y endocrinas, Eje hipotálamo-hipófisis-ovario

Abstract

The objective of this chapter was to schematize the main metabolic and endocrine adaptations, present in dairy cows during the transition period and postpartum, to understand how these affect the physiology of the hypothalamic-pituitary-ovary axis and the return to estrus. In this sense, an updated bibliographic synthesis on the hormonal manipulation of the reproductive cycle, to ensure sustainable production (one dairy calve/lactation/year) was carried out. The chapter also contributes to current information on the production of milk, milk fat, and caseins in the mammary gland. This information will support any person who is engaged in or has a relationship with the sustainable production of dairy cows.

Transition period, Metabolic and endocrine adaptations, Hypothalamic-pituitary-ovarian axis

Introducción

La necesidad de una transición exitosa entre los 21 d previos y los 21 d posteriores al parto, ha cobrado relevancia, en el campo científico durante la última década (Camacho *et al.*, 2017). Investigadores y especialistas en nutrición de vacas lecheras de alta producción, reconocen la importancia de este período para: i) asegurar el correcto desarrollo de la unidad feto-placenta (Goff, 2006), ii) mantener una apropiada condición corporal (Mulligan & Doherty, 2008), iii) preparar la glándula mamaria para la próxima lactancia (Bruckmaier & Gross, 2017) y iv) optimizar la producción de leche (PL) (Prado *et al.*, 2019). Sin embargo, durante este período ocurren muchas adaptaciones metabólicas y endocrinas que, de ser ignoradas, tendrán un impacto económico negativo en la Unidad de Producción Lechera (UPL), al incrementar la incidencia de patologías durante el período de transición y el posparto, e incrementar el intervalo entre partos por un inadecuado retorno al estro (Britt *et al.*, 2018; García *et al.*, 2017).

En general, estas adaptaciones metabólicas y endocrinas son un reflejo de los cambios fisiológicos que ocurren para facilitar el proceso del parto (Bruckmaier & Gross, 2017), preparar a la glándula mamaria para la síntesis de calostro y leche (Frandsen *et al.*, 2009) y desarrollar la foliculogénesis para lograr una nueva concepción (Jaffe & Egbert, 2017). Por lo tanto, en este capítulo se revisan: i) principales adaptaciones metabólicas en vacas lecheras durante el período de transición, ii) principales adaptaciones endocrinas posparto, iii) eje hipotálamo-hipófisis-ovario y el retorno al estro, iv) manipulación hormonal del ciclo reproductivo, y una vez que se presenta el parto v) producción de leche y grasa láctea en la glándula mamaria y vi) producción de leche y caseína en la glándula mamaria. Dicha información servirá de apoyo a toda persona que se dedique o tenga relación con el desarrollo sustentable en la producción intensiva de vacas lecheras.

Adaptaciones metabólicas

Las vacas lecheras durante el período de transición, definido como las tres últimas semanas preparto (parte del período seco) y las tres primeras semanas posparto (Sundrum, 2015), realizan ajustes metabólicos (Mann *et al.*, 2015) y una adaptación de su sistema digestivo, con cambios cuantitativa y cualitativamente importantes (Lukas *et al.*, 2015).

El tiempo conocido como período seco, ha permanecido constante desde la Segunda Guerra Mundial, comprendiendo entre 52 y 60 d antes del parto (Ulfinia *et al.*, 2015). Al respecto, Kuhn *et al.* (2005) realizaron un estudio destinado a evaluar los cambios en las longitudes del período seco y reportaron que un tiempo de 60 a 65 d, maximizó la PL en la lactancia consecutiva independientemente de la paridad y que las vacas con períodos secos con una duración de 21 a 35 d disminuyeron su rendimiento alrededor de 3.6 kg de leche/d, en comparación con vacas de 61 a 65 d. Resultados muy similares a lo indicado por Sorensen & Enevoldsen (1991) quienes desde entonces señalaron una disminución de 3.1 kg de leche/d en vacas con cuatro semanas de período seco, en comparación con vacas de diez semanas.

En otro estudio, Gulay *et al.* (2003) observaron que a través de las primeras diez semanas de lactancia, las vacas con períodos secos de 60 d produjeron 2 kg más de leche/d, en comparación con vacas de 30 d y por su parte Rastani *et al.* (2005) indicaron una reducción de 4.5 kg de leche/d para vacas con períodos secos de 28 d, en comparación con vacas de 56 d; este valor fue ligeramente superior. Sin embargo, esta investigación cuantificó la producción únicamente a través de los primeros 70 d de lactancia, estableciéndose que las magnitudes en las pérdidas de rendimiento han sido en general consistentes.

En cuanto a la necesidad fisiológica o no, de que las vacas presenten un período seco Remond *et al.* (1997) establecieron su importancia al señalar que su ausencia ocasiona pérdidas de hasta 22% en el rendimiento de la lactancia sucesiva; ya que al trabajar con 13 vacas Holstein-Friesian sin período seco, obtuvieron una disminución de 5.6 kg de leche/d, en comparación con sus compañeras de hato con un período seco de 60 d.

Para facilitar el estudio del período seco, éste se ha dividido en dos etapas de tiempo, de acuerdo con los fenómenos fisiológicos y metabólicos que predominan en cada una de ellas, la primera de las etapas corresponde al período seco fresco que abarca las primeras cuatro semanas desde el momento en que la vaca es secada (Lukas *et al.*, 2015). Durante este tiempo, con la finalidad de reducir la PL se detiene el aporte de cereales forrajeros en la alimentación p. ej., maíz amarillo, sorgo, cebada o trigo (Mann *et al.*, 2015), con lo que el perfil y los nutrientes absorbidos por el animal cambia drásticamente (Imhasly *et al.*, 2015), con ajustes en el potencial de fermentación y en la microbiota ruminal (Weiss & Tebbe, 2018), que pasa de ser Gram⁺ amilolítica y protozoaria holotrica (que engloba y consume trozos de almidón), p. ej., *Bacteroides succinogenes* y *Selenomona ruminantium* (Calsamiglia *et al.*, 2008), a Gram⁻ celulolítica y protozoaria oligotrica (que consume constituyentes de la pared celular), p. ej., *Butyrivibrio fi-brisolvens*, *Ruminococcus albus* y *Fibrobacter succinogenes* (Cherdthong *et al.*, 2015).

En consecuencia, los ácidos grasos volátiles (AGV), productos de la fermentación ruminal se modifican (de acético-propiónico a butírico) (Aschenbach *et al.*, 2019), lo mismo que el pH del rumen (de 5.5 - 6.5 a 6.5 - 7.0) (Baquero, 2008), factores determinantes en el crecimiento y desarrollo de las papilas ruminales, como lo establecieron Rotger *et al.* (2005) al trabajar con seis vaquillas Holstein-Friesian equipadas con cánulas ruminales y probar el efecto de la relación forraje: concentrado sobre la fermentación ruminal *in situ*. Señalaron que el aumento de la velocidad y el nivel de degradación, están relacionados positivamente con la adaptación de la microbiota ruminal y con los cambios en el potencial de fermentación, con aumentos en la actividad amilolítica al suministrar mayor cantidad de carbohidratos no estructurales y aumentos en la actividad celulolítica al suministrar mayor cantidad de forrajes. El período seco preparto es quizá la etapa fisiológica más crítica y comprende las cuatro semanas antes del parto (LeBlanc, 2010). Durante dicha etapa se incorpora a la dieta, cantidades importantes de cereales forrajeros (Reddy *et al.*, 2008), cuando este hecho sucede de forma repentina se desencadena un incremento en la flora bacteriana amilolítica (de 3 a 5 d) y se produce una cantidad elevada de láctico (Aschenbach *et al.*, 2019; Kraut & Madias, 2010; Reddy *et al.*, 2008).

En el rumen, las bacterias que consumen ácido láctico p. ej., *Megasphaera elsdenii* y *Viellonella parvula* lo metabolizan a: acético, propiónico y butírico (Singh *et al.*, 2018). Sin embargo, el desarrollo de estas bacterias es lento (de tres a cuatro semanas) (Chen *et al.*, 2019), por lo que se produce un retraso en el desarrollo de las papilas ruminales, debido a que dependen fundamentalmente de la presencia de propiónico (Aschenbach *et al.*, 2019). Durante el posparto temprano, el hecho de pasar de un estado de preñez y sin producir leche a estar vacía y produciendo grandes cantidades de leche, le exigen al ganado bovino nuevas circunstancias metabólicas y fisiológicas (Bachman & Schairer, 2003).

Dicha capacidad de adaptación no basta para asegurar la sustentabilidad de la producción, por lo que son necesarias prácticas de manejo adecuadas, de lo contrario, se presentarían diversas patologías metabólicas (Kraut & Madias, 2010; LeBlanc, 2010; Ospina *et al.*, 2010) como:

i) Acidosis/laminitis: el pH disminuye entre 4 y 5 (Nagaraja & Lechtenberg, 2007), comprometiendo la supervivencia de las bacterias celulolíticas p. ej., *Ruminococcus albus*, *Ruminococcus flavefaciens* y *Fibrobacter succinogenes*, e incrementando del desarrollo de la flora lactogénica p. ej., *Streptococcus bovis*, *Selenomonas ruminantium* y *Lachnospira multiparus* (Sandri *et al.*, 2014). En consecuencia, la producción de lactato sobrepasa su utilización ruminal por especies lactolíticas p. ej., *Megasphaera elsdenii* y *Viellonella parvula* (Anantasook *et al.*, 2013), y escapa a través de las paredes del rumen (Nagaraja & Lechtenberg, 2007), dañando su tejido (Dong *et al.*, 2015) lo que permite el paso de sustancias vasoactivas como la histamina (Danscher *et al.*, 2010; Enemark, 2008; Enemark *et al.*, 2004). La laminitis es ocasionada principalmente por la elevada concentración de histamina y el incremento de flujo sanguíneo digital (Donovan *et al.*, 2004; Westwood *et al.*, 2003). Estos elementos, inducen un aumento en la presión sanguínea del interior de la pezuña, que genera daño vascular, edema y en muchas ocasiones hemorragia (Schulz *et al.*, 2016), que acaba dañando la banda coronaria, ocasionando mucho dolor a la vaca lechera (Bramley *et al.*, 2013).

ii) Cetosis: cuando las reservas hepáticas de glucógeno disminuyen, se activa la carnitina palmitoiltransferasa, que estimula el transporte de los ácidos grasos no esterificados (AGNE) hacia el interior de la mitocondria hepática (McArt *et al.*, 2012). Donde la β -oxidación conduce a la formación de acetil-coenzima A (Jump, 2011). Esta molécula se combina con oxaloacetato para su ingreso al ciclo de Krebs, lo que produce fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido reducido ($\text{NADPH} + \text{H}^+$) como donadora de electrones (Civeira *et al.*, 2013). Si esta oxidación es completa se liberará dióxido de carbono (CO_2) y pares de átomos de hidrógeno (H), que donarán sus electrones para efectuar una serie de reacciones de óxido reducción, que culminan en la formación de agua (H_2O) y almacenamiento de la energía producida en forma de trifosfato de adenosina (ATP) (Jump, 2011).

Sin embargo, si el oxaloacetato para combinarse con la acetil-coenzima A está reducido, esta molécula se acumula dentro de la mitocondria hepática (McArt *et al.*, 2012). Posteriormente, dos moléculas de acetil-coenzima A reaccionan para formar acetoacetil-CoA, en una reacción catalizada por tiolasa (Civeira *et al.*, 2013). El acetoacetil-CoA se condensa con otra molécula de acetil-coenzima A, para formar β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (Jump, 2011). A partir de esta molécula se metaboliza acetoacetato (AcAc), cuerpo cetónico que sale de la mitocondria y entra en el citosol hepático donde puede reducirse en β -hidroxibutirato (βHBA) o descarboxilarse lenta y espontáneamente hasta acetona (Ac) (García & Montiel, 2012). Esta patología presenta una incidencia por lactancia de 1.3 a 18.3% estimando las pérdidas económicas en USD \$145/caso (García *et al.*, 2015).

iii) Desplazamiento de abomaso: su principal agente etiológico es la acumulación de fluido y/o gas en el abomaso (Remsburg *et al.*, 2011). Situación que provoca su dilatación y en consecuencia su desplazamiento a la izquierda o la derecha, de la cavidad abdominal (Seifi *et al.*, 2011). El desplazamiento de abomaso a la izquierda, representa entre el 80 y 90% de los casos (LeBlanc *et al.*, 2005) y suele estar acompañado por una torsión leve del órgano, por lo que el movimiento del contenido abomasal se encuentra reducido y no totalmente bloqueado (Odriozola *et al.*, 2009). En muchas ocasiones su presencia pasa inadvertida y si la torsión del órgano es moderada, su Tbala clínico puede llegar a revertirse de manera espontánea (Seifi *et al.*, 2011).

El desplazamiento de abomaso a la derecha, representa como máximo el 10% y suele estar acompañado con una severa torsión del órgano (Odriozola *et al.*, 2009). Esta situación interrumpe la motilidad del contenido abomasal por completo y compromete la irrigación del órgano provocando coágulos en su interior (Babkine *et al.*, 2006). Por tanto, su condición es crítica y requiere tratamiento urgente (Mulon *et al.*, 2006). Esta patología presenta una incidencia por lactancia de 0.3 a 6.3% estimando las pérdidas económicas en USD \$340/caso, incluyendo pérdida de PL y el costo de la cirugía (Guo *et al.*, 2020).

Adaptaciones endocrinas

El período de transición se caracteriza por una hipoglucemia [disminución en la concentración del monosacárido glucosa ($C_6H_{12}O_6$)] (Dubuc & Buczinski, 2018). Por lo tanto, las células α del páncreas traducen en sus ribosomas y retículo endoplasmático rugoso a la hormona proteica glucagón en favor de la glucogenólisis (Kreipe *et al.*, 2011). El transporte y captación celular de $C_6H_{12}O_6$ se realiza a través de proteínas de transporte (GLUT) y proteínas de transporte de $C_6H_{12}O_6$ acoplados a ion sodio (SGLT) (Zhao & Keating, 2007). En este sentido, es importante señalar que el GLUT-4 se expresa principalmente en miocitos estriados, miocitos cardíacos y adipocitos (Duehlmeier *et al.*, 2010), y que la glándula mamaria bovina expresa GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3, GLUT-5, GLUT-8, GLUT-12, SGLT-1 y SGLT-2 en sus diferentes etapas fisiológicas, priorizando el suministro de $C_6H_{12}O_6$ para este órgano (Zhao & Keating, 2007).

Duehlmeier *et al.* (2010) señalaron que la hormona proteica insulina no presenta efectos directos sobre la lactogénesis, pero que la hipoinsulinemia reduce la expresión de GLUT-4 (figura 1), la cual genera durante los primeros días del período de transición, una disminución en el consumo metabólico de $C_6H_{12}O_6$ por el tejido muscular y el tejido adiposo. Unido a este fenómeno Zhao and Keating (2007) indicaron que, durante el período de transición, la expresión de GLUT-1, GLUT-8, GLUT-12, SGLT-1 y SGLT-2, aumenta de cinco a un centenar de veces. Adaptaciones metabólicas que de acuerdo con Kreipe *et al.* (2011) le permiten a la glándula mamaria captar hasta un 97% de toda la $C_6H_{12}O_6$.

Por lo tanto, es de esperar que las vacas altas productoras, presenten un menor porcentaje de energía disponible para funciones reproductivas en situaciones de balance energético negativo (BEN), como lo reportaron Miyoshi *et al.* (2001) que al trabajar con 36 vacas Holstein-Friesian encontraron diferencias entre el grupo testigo “BEN” y el grupo tratamiento (propilenglicol de 7 a 42 d de lactancia): i) tasa de concepción a la primera inseminación (33% en el grupo testigo y 57% en las vacas tratadas), ii) primera ovocitación (44.5 d en el grupo testigo y 32.3 d en las vacas tratadas) y iii) longitud de la primera fase lútea (7.3 d en el grupo testigo y 13.1 d en las vacas tratadas), concluyendo que durante el BEN, el tratamiento con propilenglicol indujo un pequeño incremento en las concentraciones plasmáticas de $C_6H_{12}O_6$ y promovió la función ovárica normal en las vacas posparto.

Figura 5.1 Prioridad energética durante el posparto temprano

Fuente: Elaboración Propia

Durante el período de transición, la hipoinsulinemia inhibe la proteogénesis (Tedeschi *et al.*, 2017), de tal manera que se beneficia el catabolismo del músculo esquelético con la consecuente liberación de aminoácidos (aa) (figura 5.1), susceptibles de ser utilizados como monómeros durante la gluconeogénesis hepática (Dubuc & Buczinski, 2018), donde se beneficia aún más la disponibilidad de $C_6H_{12}O_6$ hacia la glándula mamaria (Jones, 2016).

Por otro lado, durante el posparto temprano el eje somatotrópico de la vaca lechera, formado entre la hormona somatotropina (STH), su receptor hepático específico (STH-R ARNm 1A) y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) se encuentran desacoplados (Bewley *et al.*, 2017). Como lo indicaron Radcliff *et al.* (2003) quienes generaron un perfil hormonal con los cambios en IGF-I y la expresión de STH-R ARNm 1A, en el hígado de 65 vacas Holstein-Friesian, a través de biopsias hepáticas, aislamiento celular de ribonucleico (ARN) y análisis sanguíneo 14 d antes y 14 d posparto.

El STH-R ARNm 1A se redujo 2 d preparto, se mantuvo bajo 3 a 4 d posparto y luego aumentó lentamente, por lo que los niveles de STH se elevaron. Se observó una disminución del IGF-I el 1.^{er} día posparto, se mantuvo bajo 2 a 5 d posparto y luego aumentó lentamente. La disminución de STH-R ARNm 1A, se asoció con una disminución en la hormona esteroidea progesterona (P₄) y un incremento en la hormona esteroidea 17 β -estradiol (E₂), poco antes del parto. Wook Kim *et al.* (2004) sugirieron que, durante el BEN propio del posparto temprano, se disminuye la expresión genética del receptor STH-R ARNm 1A, produciendo una disminución tanto en la síntesis del receptor hepático específico de STH, como en la producción del IGF-I.

La concentración elevada de STH en sangre, aumenta la traducción ribosomal de la hormona prolactina (PRL) (Leyva-Corona *et al.*, 2018), sin depender de la ingesta de alimento. Se presenta una estimulación directa sobre los miocitos estriados, miocitos cardíacos y adipocitos (Lacasse *et al.*, 2019). Este hecho sugiere que la mayor concentración de PRL se realiza por lipólisis y proteólisis (Okamura *et al.*, 2009). De manera paralela, la STH reduce la capacidad de respuesta a la hormona insulina lo que disminuye la expresión de GLUT-4 (Zhao & Keating, 2007). La STH también actúa sobre otros órganos, como el páncreas y el intestino, para promover la liberación de IGF-I (Okamura *et al.*, 2009).

Las adaptaciones endocrinas antes descritas, siguen el fin metabólico de dar prioridad a la concentración de PRL sobre la eficiencia reproductiva; desde el punto de vista biológico es natural que, durante la lactancia temprana, la fisiología de la vaca lechera favorezca a la hormona PRL sobre la fecundidad (Leyva-Corona *et al.*, 2018). Sin embargo, un incremento en la intensidad o en la duración de dichas adaptaciones puede ocasionar efectos secundarios perjudiciales en la reproducción, como lo señaló Lucy (2001) al establecer que, a nivel mundial hasta el 50% de las vacas lecheras modernas presentan ciclos estrales anormales posparto, relacionados especialmente con la selección genética para el aumento en la concentración de PRL/vaca. Fenómeno que de acuerdo con Okamura *et al.* (2009) ocasiona mayores porcentajes de consanguinidad, que afecta la estabilidad del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y ocasionando quistes foliculares e intervalos más largos para la primera ovocitación.

Por su parte Bilodeau-Goesseels (2003) relacionó la selección genética para incrementar el potencial productivo de la vaca lechera, con una fase lútea anormal y una mayor pérdida embrionaria. Al respecto Vanholder *et al.* (2006) indicaron que al dar prioridad a la hormona PRL sobre la eficiencia reproductiva, se alteran las concentraciones circulantes de insulina, del IGF-I y de STH, lo que puede afectar la expresión del ARNm en los componentes ováricos, que regulan la sensibilidad y la respuesta de los folículos hacia la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) que determina si un folículo seguirá desarrollándose o sufrirá atresia quística (cuando el antro folicular en el folículo en degeneración se mantiene por cierto tiempo), o atresia obliterativa (cuando el antro folicular en el folículo en degeneración desaparece rápidamente). Resultados respaldados por Leroy *et al.* (2010) quienes establecieron la existencia de un desbalance entre la hormona PRL y la fertilidad en la vaca lechera.

Eje hipotálamo-hipófisis-ovario y el retorno al estro

El área preóptica del hipotálamo secreta gonadoliberina (GnRH) (Clarke, 2015; Kochman, 2013), esta hormona deca péptido de 10 aa, viaja por el sistema portal hipotálamo-hipofisario (Russell, 2018) y aumenta los niveles de ion calcio (Ca⁺²) intracelular, para la liberación de hormonas hipofisarias (Le Tissier *et al.*, 2018). En la adenohipófisis estimula a las células gonadotropas para traducir en sus ribosomas y retículo endoplasmático rugoso a las hormonas FSH (con vida media de 3 a 4 h) y LH (con vida media de 20 min) (Smitz *et al.*, 2016). Debido a la naturaleza proteica que presentan FSH y LH, ambas son antígenos verdaderos con un peso molecular mayor a 10 000 Da (Russell, 2018). Por lo tanto, se transportan disueltas en el plasma sanguíneo con dirección a los ovarios de la vaca y requieren de receptores superficiales localizados en la bicapa lipídica de las células teca y granulosa (Choi & Smitz, 2015).

Durante la esteroidogénesis ovárica de rumiantes (fase folicular), las células teca activan receptores para LH y se produce androstenediona (figura 5.2) a partir del monómero colesterol (COL) (Shelby *et al.*, 2011).

Figura 5.2 Esteroidogénesis ovárica (fase folicular)

Fuente: Elaboración Propia

De manera paralela, más androstenediona llega a las células teca del ovario, procedente de la zona reticular (corteza) de la glándula adrenal (Miren *et al.*, 2019). Las células de la granulosa, activan receptores para FSH y se produce: i) al factor inhibidor del ovocito (Sirard, 2016), que evita el comienzo de la meiosis para producir células haploides (gametos) (Jaffe & Egbert, 2017) y ii) estrógenos [estrona (E₁), 17 β-estradiol (E₂) “principalmente” y estriol (E₃)] a partir de androstenediona (Zhao *et al.*, 2019) (figura 5.2). La oleada de hormonas proteicas FSH y LH, estimula el reclutamiento de varios folículos primordiales para su crecimiento (Andrade *et al.*, 2019), se incrementa el E₂ en el antro de los folículos reclutados (Zhao *et al.*, 2019) y ocurre la selección de un folículo dominante de (8 mm), que sintetiza al complejo proteico dimérico inhibina (Webb *et al.*, 2016), ocasionando un descenso en la FSH (Sirard, 2016). Los demás folículos reclutados presentan atresia quística o atresia obliterativa (Sasan *et al.*, 2016). El folículo dominante desarrolla la capacidad de seguir creciendo con bajas concentraciones de FSH y su concentración elevada de E₂ ocasiona un edema en la pared ovárica y los signos del estro (figura 5.3).

Figura 5.3 Estro (18 a 24 h): presenta mucosa cristalina y receptividad sexual

Fuente: Captura personal, Complejo Agropecuario Industrial de Tizayuca Hidalgo

Durante la esteroidogénesis ovárica de rumiantes (fase lútea), las células de la granulosa en el folículo dominante, desarrollan receptores para LH (figura 5.4) con incremento rápido de su concentración (Chen *et al.*, 2018). Alrededor de 24 h antes de la ovocitación, se presenta un pico máximo de LH (Grazul-Bilska *et al.*, 2020), que bloquea la producción del factor inhibidor del ovocito (Sirard, 2016), y se activa la profase de la meiosis para producir células haploides (gametos) (Jaffe & Egbert, 2017). De manera paralela, el pico máximo de LH, provoca el desarrollo de vesículas lisosómicas con hidrolasas p. ej., lipasa, esterasa, proteasa y aminotransferasa en las células de la teca (Newman *et al.*, 2005). Las vesículas lisosómicas liberan su contenido y las hidrolasas rompen los enlaces bioquímicos presentes en el edema de la pared ovárica: i) *O*-glucosídico (entre dos o más monosacáridos), ii) peptídico [entre el grupo amino (-NH₂) de un aa y el grupo carboxilo (-COOH) de otro aa] y iii) éster [entre el grupo hidroxilo (-OH) de un monosacárido p. ej., glicerol (C₃H₈O₃) y el -COOH de un ácido graso] (Lozano *et al.*, 2005), lo que produce la ovocitación.

Figura 5.4 Esteroidogénesis ovárica (fase lútea)

Fuente: Elaboración Propia

En la rotura del folículo ingresa una cantidad elevada de sangre, con el desarrollo del cuerpo hemorrágico (CH) (Sirard, 2019). Debido al incremento en la biodisponibilidad de monómeros (nutrientes sanguíneos) en la rotura del folículo, se presenta hiperplasia (aumento en el número de células) e hipertrofia (aumento en el tamaño de las células) de la granulosa y la teca con el desarrollo del cuerpo lúteo (CL) (Kfir *et al.*, 2018). El CL produce hormona pregnenolona (figura 5.4) y posteriormente P₄ a partir de COL (Aréchiga-Flores *et al.*, 2019). Si la fertilización ocurre, el CL permanece y la vaca queda gestante (Rizzo *et al.*, 2016). Sin embargo, si la fertilización no ocurre o falla, la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}) ocasiona luteólisis, y se reactiva la foliculogénesis (Mezera *et al.*, 2019).

Manipulación hormonal del ciclo reproductivo

Para lograr que la UPL, sea cada vez más sustentable (una cría/lactancia/año), la Medicina Veterinaria utiliza gonadotropinas “sintéticas” para manipular el ciclo reproductivo de las vacas (Prata *et al.*, 2018). La gonadotropina sérica equina (eCG), es una glucoproteína (figura 5.5) producida durante la gestación de la yegua, y posteriormente obtenida de la placenta (Aréchiga-Flores *et al.*, 2019). Presenta actividad FSH (Patron-Collantes *et al.*, 2017) por lo tanto, durante la esteroidogénesis ovárica de rumiantes (fase folicular), estimula en células de la granulosa, la biosíntesis de E₂, y el crecimiento folicular en ovarios inactivos, donde se puede utilizar para un protocolo de superovulación (Abdel-Khalek *et al.*, 2018). La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una glucoproteína (figura 5.5), producida durante el embarazo de la mujer, por el embrión y posteriormente obtenida de la placenta (Zolini *et al.*, 2019). Presenta actividad LH (Besbaci *et al.*, 2020) por lo tanto, durante la esteroidogénesis ovárica de rumiantes (fase lútea), estimula la biosíntesis de P₄ (Willmore & Davis, 2019).

Figura 5.5 Folligon®. Contenido 5000 UI de eCG y 1 frasco con 25 mL de diluyente; Chorulon®. Contenido 5000 UI de hCG y 5 frascos con 5 mL de diluyente

Fuente: Captura Personal

La inseminación artificial a tiempo fijo (IATF), consta de una serie de combinaciones hormonales (Bó *et al.*, 2018b), que de aplicarse de manera correcta, sincronizan tanto la foliculogénesis como la ovocitación (Bó *et al.*, 2018a), asegurando concentraciones elevadas de P₄ en sangre (Rodríguez *et al.*, 2020). El IATF ovsynch requiere aplicar 2.5 mL entre los 10 y 14 d posparto vía i.m., de un análogo sintético de GnRH (figura 5.6) (Santos *et al.*, 2017), para estimular la traducción de FSH y LH en los ribosomas y retículo endoplasmático rugoso de las células gonadotropas (Smitz *et al.*, 2016).

Figura 5.6 Receptal®. Acetato de buserelina: 0.004 mg/mL

Fuente: Captura Personal

La 1.^a dosis i.m., del análogo sintético de GnRH (figura 5.6), participa en diferentes fases de la foliculogénesis (dependiendo la etapa fisiológica de la vaca): i) estimulación de nueva onda folicular, ii) ovocitación y iii) formación del CL (Morini *et al.*, 2019). A continuación 7 d posteriores se requiere aplicar 2 mL vía i.m., de un análogo sintético de PGF_{2α} como agente luteolítico (figura 5.7) (Borchardt *et al.*, 2016), que induce un nuevo ciclo estral, pero esta vez sincronizado (Borchardt *et al.*, 2018).

Figura 5.7 Ciclase DL®. Cloprostenol sódico: 250 µg/MI

Fuente: Captura Personal

Por último, 48 h después de aplicar el agente luteolítico (Fricke *et al.*, 2016), se requiere suministrar una 2.^a dosis i.m. (2.5 mL), de un análogo sintético de GnRH (figura 5.6) (Morini *et al.*, 2019), para inducir la ovocitación del nuevo folículo de Graaf (F3). La IATF, se lleva a cabo de 16 a 24 h después (figura 5.8).

Figura 5.8 Protocolo de IATF ovsynch

Fuente: Elaboración Propia

Producción de leche y grasa láctea en la glándula mamaria

En los lactocitos de la glándula mamaria, la lipogénesis requiere de carbono para obtener ATP, del anión hidrógenocarbonato (HCO₃⁻) como fuente de CO₂, y de NADPH+H⁺ como donadora de electrones (Jump, 2011). La síntesis de ácidos grasos inicia en la mitocondria, con la producción de acetil-Coenzima A (Wakil & Abu-Elheiga, 2009). En las vacas lecheras este intermediario de dos carbonos, se obtiene a partir de la oxidación de los AGV acético y butírico (Palmquist, 2006).

Debido a que la membrana de la mitocondria es impermeable al paso de acetil-Coenzima A (Brownsey *et al.*, 2006), se requiere del sistema tricarboxilato (figura 5.9) y de la enzima citrato sintasa para convertirla en citrato (Nunes-Nesi *et al.*, 2013) y permitir su ingreso al citoplasma celular. En el citoplasma, el citrato es transformado nuevamente en acetil-Coenzima A por la enzima ATP-citrato liasa, y se obtiene oxaloacetato y adenosina difosfato (Brownsey *et al.*, 2006).

Figura 5.9 Lipogénesis láctea en la glándula mamaria de la vaca lechera

Fuente: Elaboración Propia

Como la lipogénesis láctea es un proceso muy endergónico, la acetil-Coenzima A debe ser activada mediante carboxilación a través de su unión con el HCO_3^- (figura 5.9) en una reacción que consume ATP, catalizada por la enzima acetil-Coenzima A carboxilasa (Tong & Harwood Jr, 2006). Como resultado, la acetil-Coenzima A se convierte en malonil-Coenzima A (Saggerson, 2008). Por su parte, el oxaloacetato es reducido por malato deshidrogenasa a malato, y éste a su vez es convertido en piruvato ($\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_3$), por medio de la enzima málica, produciendo a la donadora de electrones $\text{NADPH} + \text{H}^+$ requerida en la lipogénesis láctea (Dashty, 2013).

Posteriormente, la lipogénesis láctea requiere elongación, mediante el complejo proteico ácido graso sintasa (Saggerson, 2008). Este complejo realiza condensación, reducción, deshidratación y nuevamente reducción, se condensan grupos de malonil-Coenzima A con acetil-Coenzima A (Hiltunen *et al.*, 2010). Las dos reducciones mencionadas, requieren de $\text{NADPH} + \text{H}^+$ (Dashty, 2013), y durante la elongación se añaden grupos de dos carbonos al ácido graso, y se sintetiza siempre al hexadecanoico o palmítico ($\text{C}_{16:0}$), como producto final (figura 9) (Heid & Keenan, 2005). Posteriormente, $\text{C}_{16:0}$ se libera del complejo proteico, para ser desaturado y/o elongado, y se producen diferentes ácidos grasos (MacGibbon & Taylor, 2006).

En la fracción lipídica de la leche de vaca, los ácidos grasos butanoico o butírico ($\text{C}_4:0$), hexanoico o caproico ($\text{C}_6:0$), octanoico o caprílico ($\text{C}_8:0$) y decanoico o cáprico ($\text{C}_{10:0}$), son sintetizados *de novo* en los lactocitos (Harvatine *et al.*, 2009). Los AGV acético y butírico, sirven como precursores y los grupos de dos carbonos adicionados durante la elongación, proceden de los cuerpos cetónicos AcAc y β -HBA producidos por β -oxidación mitocondrial en los hepatocitos del hígado (Houten & Wanders, 2010).

Los ácidos grasos dodecanoico o láurico ($\text{C}_{12:0}$), tetradecanoico o mirístico ($\text{C}_{14:0}$) y hexadecanoico o palmítico ($\text{C}_{16:0}$), son sintetizados tanto *de novo* en los lactocitos, como transportados en la sangre por la albúmina (ALB) (Bauman *et al.*, 2006).

En los lactocitos bovinos, no es posible la elongación de ácidos grasos a cadenas de más de C16, debido a que no existen las enzimas elongasas necesarias (Harvatine *et al.*, 2009). Por lo tanto, los ácidos grasos con más de 18C, tienen dos orígenes: i) triacilglicerol (TAG) de origen alimentario, transportados en quilomicrones y ii) colesterol esterificado y libre, transportado en lipoproteínas (Nafikov & Beitz, 2007).

Producción de leche y caseína en la glándula mamaria

Las proteínas del alimento, son catabolizadas hasta ion amonio (NH_4^+) por la microbiota ruminal proteolítica p. ej., *Bacteroides amylophilus* y *Bacteroides ruminicola* (Deng *et al.*, 2008; Kumar *et al.*, 2009). El NH_4^+ sirve como sustrato de nitrógeno para la proteogénesis bacteriana, y su metabolismo depende de la energía producida a través de la fermentación de los carbohidratos suministrados en la dieta (Bach *et al.*, 2005).

La transferencia de nitrógeno se correlaciona positivamente con el pH del fluido ruminal, utilizando dos formas de transporte: i) con un $\text{pH} < 6.7$ se moviliza como NH_4^+ a través de los canales de ion potasio (K^+) localizados en la membrana del rumen y ii) con un $\text{pH} > 7.5$ se propaga como amoníaco (NH_3) en forma de gas (Abdoun *et al.*, 2007).

Generalmente una porción de la proteína alimentaria resiste a la proteólisis ruminal y pasa al abomaso sin ser degradada (Bach *et al.*, 2005), lo que concuerda con lo reportado por Broderick *et al.* (2010) quienes cuantificaron el flujo del nitrógeno en bovinos lecheros. Estos autores indicaron que el 68% de la proteína alimentaria fue degradada a nivel ruminal, mientras que el 32% restante escapó de la proteólisis. Por su parte, la microbiota ruminal se adhiere a las partículas de alimento fermentado y entra también en el abomaso, donde su $-\text{NH}_2$ se separa del grupo $-\text{COOH}$ por hidrólisis enzimática (Bach *et al.*, 2005). Este proceso, libera los aa de la proteína, para ser absorbidos en el duodeno y transportados vía porta a los hepatocitos del hígado (Goff, 2006).

Figura 5.10 Ureogénesis en la vaca lechera

Fuente: Elaboración Propia

Después de que el NH_4^+ , es absorbido por la pared ruminal, llega al hígado a través de la vena porta (Reynolds & Kristensen, 2008). Donde su primer contacto es con los hepatocitos periportales, que poseen en su estructura enzimas ureagénicas encargados de la síntesis de urea (figura 5.10). En la mitocondria de los hepatocitos, se condensan: CO_2 , NH_4^+ y ATP, como fuente de energía para formar carbamil fosfato (Friedman & Nunnari, 2014). Del citoplasma de los hepatocitos, ingresa la ornitina a la mitocondria y el carbamil fosfato cede su grupo carbamilo a la ornitina formando citrulina (Weiner *et al.*, 2015).

La citrulina sale de la mitocondria al citoplasma, donde se une al aspartato, formando arginosuccinato (Menzies *et al.*, 2016). El arginosuccinato es dividido en dos: i) arginina y ii) fumarato. La arginina es hidrolizada por la enzima arginasa (ARG) que libera urea y ornitina (McDonald *et al.*, 2011). Esta última entra en la mitocondria para iniciar otra vuelta en el ciclo. La urea (figura 10), puede seguir tres rutas metabólicas: i) regresar al rumen vía saliva, o a través de las capas epiteliales del rumen (Simmons *et al.*, 2009), ii) viajar al riñón y ser excretada en la orina (Marini & van Amburgh, 2003) y iii) formar parte de la fracción no proteica de la leche (Burgos *et al.*, 2007).

La traducción de la proteína láctea comienza en el núcleo del lactocito (figura 11), donde se transcribe el ribonucleico de transferencia (ARNt) (Nelson & Cox, 2017). La enzima ARN-polimerasa realiza la transcripción del ribonucleico mensajero (ARNm) a partir de una secuencia de desoxirribonucleico (ADN), que sirve como patrón o molde de la información genética (Gebauer & Hentze, 2004). El ARNm se transporta hasta el ribosoma, y forma un puente entre la subunidad ribosómica menor y la mayor (Ben-Shem *et al.*, 2011).

Figura 5.11 Proteogénesis, transcripción y traducción proteica en la vaca lechera

Fuente: Elaboración Propia

Por su parte, el ARNt tienen que unirse con sus 20 diferentes aminoacil-ARNt-sintetasas (aaRS). Cada una de éstas es específica para fijar a cada tipo de los 20 aa (Ling *et al.*, 2009) y transportarlos hasta el complejo ribosomal que presenta dos sitios de unión: i) el sitio peptidil y ii) el sitio aminoacil (Berk *et al.*, 2006). La traducción se lleva a cabo en los ribosomas, mediante la lectura de tripletes (de tres en tres nucleótidos) llamados: codón para el ARNm y anticodón para el ARNt (Hellen & Sarnow, 2001).

La primera etapa de traducción, comienza cuando el extremo 5' del ARNm se inserta en la subunidad ribosómica menor (Nelson & Cox, 2017), y expone al codón iniciador adenina-uracilo-guanina o AUG para su unión con el primer anticodón uracilo-adenina-citosina o UAC, en el sitio peptidil, originando metionina como primer aa (Steitz, 2008). Posteriormente, cuando el sitio peptidil y el sitio aminoacil están ocupados simultáneamente, la enzima peptidil transferasa establece un enlace peptídico entre aa (figura 5.11), al insertar el primero en el segundo (Polacek & Mankin, 2005). A continuación, codón y anticodón se van asociando de manera precisa según la complementariedad de sus bases (McDonald *et al.*, 2011), y esta secuencia de pasos es repetida según el número de aa que contenga el polipéptido (Steitz, 2008). Como resultado de este proceso, se traducen las diferentes caseínas: α_{S1} -CN, la α_{S2} -CN, la β -CN y la κ -CN (Swiderek *et al.*, 2015).

Conclusiones

Durante el período de transición, el metabolismo de la vaca lechera realiza ajustes en su microbiota ruminal, por la baja disponibilidad de sustratos glucogénicos en el alimento, dando como resultado: i) una disminución en el crecimiento y desarrollo de las papilas ruminales, ii) la modificación de ácidos grasos volátiles, iii) la reducción en la glucogénesis hepática y iv) un balance energético negativo. Lo anterior afecta de manera importante la fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y el retorno al estro. Mejorar nuestra comprensión de estos elementos conducirá a la identificación de nuevos biomarcadores de patologías metabólicas y de productividad, lo que permitirá mejorar la salud en la Unidad de Producción Pecuaria Lechera y asegurar su producción sustentable (una cría/lactancia/año), la producción de leche, grasa láctea y caseínas en la glándula mamaria; información que servirá de apoyo a toda persona que se dedique o tenga relación con la producción sustentable de vacas lecheras.

Referencias

- Abdel-Khalek, A., El-Hairry, M., El-Bana, M., Shehab El-Din, A., & Omar, M. (2018). Impact of single or multiple doses of pregnant mare serum gonadotropin (PMSG) on superovulatory response of post-partum Friesian Cows. *J Animal and Poultry Prod*, 9(7), 295-304. <https://doi.org/10.21608/JAPPMU.2018.41112>
- Abdoun, K., Stumpff, F., & Martens, H. (2007). Ammonia and urea transport across the rumen epithelium. *Anim Health Res Rev*, 7(1-2), 43-59. <https://doi.org/10.1017/S1466252307001156>
- Anantasook, N., Wanapat, M., Cherdthong, A., & Gunun, P. (2013). Changes of microbial population in the rumen of dairy steers as influenced by plant containing tannins and saponins and roughage to concentrate ratio. *Asian-Australas J Anim Sci*, 26(11), 1583-1591. <https://doi.org/10.5713/ajas.2013.13182>
- Andrade, G. M., Collado, M., Meirelles, F. V., Silveira, J. C., & Perecin, F. (2019). Intrafollicular barriers and cellular interactions during ovarian follicle development. *Anim Reprod*, 16(3), 485-496. <https://doi.org/10.21451/1984-3143-ar2019-0051>
- Aréchiga-Flores, C., Cortés-Vidauri, Z., Hernández-Briano, P., Flores-Flores, G., Rochín-Berumen, F., & Ruiz-Fernández, E. (2019). Function and regression of the corpus luteum during the estrous cycle. *Abanico Veterinario*, 9(1), 1-21. <https://doi.org/10.21929/abavet2019.924>
- Aschenbach, J. R., Zebeli, Q., Patra, A. K., Greco, G., Amasheh, S., & Penner, G. B. (2019). Symposium review: the importance of the ruminal epithelial barrier for a healthy and productive cow. *J Dairy Sci*, 102(2), 1866-1882. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15243>
- Babkine, M., Desrochers, A., Boure, L., & Helie, P. (2006). Ventral laparoscopic abomasopexy on adult cows. *Can Vet J*, 47(4), 343-348. Doi no disponible
- Bach, A., Calsamiglia, S., & Stern, M. D. (2005). Nitrogen metabolism in the rumen. *J Dairy Sci*, 88 (Suppl 1), 9-21. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)73133-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)73133-7)
- Bachman, K. C., & Schairer, M. L. (2003). Invited review: bovine studies on optimal lengths of dry periods. *J Dairy Sci*, 86(10), 3027-3037. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73902-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73902-2)
- Baquero, P. J. R. (2008). Consideraciones clínicas y regulación del equilibrio ácido-base en ganado bovino. *Rev UDCA Actual Divulg Cient*, 11(2), 85-100. Doi no disponible
- Bauman, D. E., Mather, I. H., Wall, R. J., & Lock, A. L. (2006). Major advances associated with the biosynthesis of milk. *J Dairy Sci*, 89(4), 1235-1243. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72192-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72192-0)
- Ben-Shem, A., Garreau de Loubresse, N., Melnikov, S., Jenner, L., Yusupova, G., & Yusupov, M. (2011). The structure of the eukaryotic ribosome at 3.0 Å resolution. *Science*, 334(6062), 1524-1529. <https://doi.org/10.1126/science.1212642>

- Berk, V., Zhang, W., Pai, R. D., & Cate, J. H. (2006). Structural basis for mRNA and tRNA positioning on the ribosome. *P Natl Acad Sci USA*, *103*(43), 15830-15834. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607541103>
- Besbaci, M., Abdelli, A., Minviel, J. J., Belabdi, I., Kaidi, R., & Raboisson, D. (2020). Association of pregnancy per artificial insemination with gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin administered during the luteal phase after artificial insemination in dairy cows: A meta-analysis. *J Dairy Sci*, *103*(2), 2006-2018. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16439>
- Bewley, J. M., Robertson, L. M., & Eckelkamp, E. A. (2017). A 100-year review: lactating dairy cattle housing management. *J Dairy Sci*, *100*(12), 10418-10431. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13251>
- Bilodeau-Goeseels, S. (2003). Effect of oocyte quality on the relative abundance of specific gene transcripts in bovine mature oocytes and 16-cell embryos. *Can J Vet Res*, *67*(2), 151-156. Doi not available
- Bó, G. A., Baruselli, P. S., & Mapletoft, R. J. (2018a). Synchronization techniques to increase the utilization of artificial insemination in beef and dairy cattle. *Anim Reprod*, *10*(3), 137-142. Doi not available
- Bó, G. A., Huguenine, E., de la Mata, J. J., Núñez-Olivera, R., Baruselli, P. S., & Menchaca, A. (2018b). Programs for fixed-time artificial insemination in South American beef cattle. *Anim Reprod*, *15*(S1), 952-962. <https://doi.org/10.21451/1984-3143-AR2018-0025>
- Borchardt, S., Haimerl, P., & Heuwieser, W. (2016). Effect of insemination after estrous detection on pregnancy per artificial insemination and pregnancy loss in a Presynch-Ovsynch protocol: a meta-analysis. *J Dairy Sci*, *99*(3), 2248-2256. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10358>
- Borchardt, S., Pohl, A., Carvalho, P. D., Fricke, P. M., & Heuwieser, W. (2018). Short communication: Effect of adding a second prostaglandin F_{2α} injection during the Ovsynch protocol on luteal regression and fertility in lactating dairy cows: a meta-analysis. *J Dairy Sci*, *101*(9), 8566-8571. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14191>
- Bramley, E., Costa, N. D., Fulkerson, W. J., & Lean, I. J. (2013). Associations between body condition, rumen fill, diarrhoea and lameness and ruminal acidosis in Australian dairy herds. *N Z Vet J*, *61*(6), 323-329. <https://doi.org/10.1080/00480169.2013.806882>
- Britt, J. H., Cushman, R. A., Dechow, C. D., Dobson, H., Humblot, P., Hutjens, M. F., Jones, G. A., Ruegg, P. S., Sheldon, I. M., & Stevenson, J. S. (2018). Invited review: learning from the future-a vision for dairy farms and cows in 2067. *J Dairy Sci*, *101*(5), 3722-3741. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14025>
- Broderick, G. A., Huhtanen, P., Ahvenjarvi, S., Reynal, S. M., & Shingfield, K. J. (2010). Quantifying ruminal nitrogen metabolism using the omasal sampling technique in cattle: a meta analysis. *J Dairy Sci*, *93*(7), 3216-3230. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2989>
- Brownsey, R. W., Boone, A. N., Elliott, J. E., Kulpa, J. E., & Lee, W. M. (2006). Regulation of acetyl-CoA carboxylase. *Biochem Soc Trans*, *34*(2), 223-227. <https://doi.org/10.1042/BST20060223>
- Bruckmaier, R. M., & Gross, J. J. (2017). Lactational challenges in transition dairy cows. *Anim Prod Sci*, *57*(7), 1471-1481. <https://doi.org/10.1071/AN16657>
- Burgos, S. A., Fadel, J. G., & Depeters, E. J. (2007). Prediction of ammonia emission from dairy cattle manure based on milk urea nitrogen: relation of milk urea nitrogen to urine urea nitrogen excretion. *J Dairy Sci*, *90*(12), 5499-5508. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0299>
- Calsamiglia, S., Cardozo, P. W., Ferret, A., & Bach, A. (2008). Changes in rumen microbial fermentation are due to a combined effect of type of diet and pH. *J Anim Sci*, *86*(3), 702-711. <https://doi.org/10.2527/jas.2007-0146>

- Camacho, V. J. H., Cervantes, E. F., Palacios, R. M. I., Cesín, V. A., & Ocampo, L. J. (2017). Specialization of dairy production systems in Mexico: diffusion of Holstein technological model. *Rev Mex Cienc Pecu*, 8(3), 259-268. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v8i3.4191>
- Civeira, F., Baila, L., de Castro-Orós, I., Mateo-Gallego, R., & Cenarro, A. (2013). Novedades en el metabolismo lipídico. *Nefrología*, 4(4), 23-29. Doi no disponible
- Clarke, I. J. (2015). Hypothalamus as an endocrine organ. *Compr Physiol*, 5(1), 217-253. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140019>
- Chen, H., Cui, Y., & Yu, S. (2018). Expression and localisation of FSHR, GHR and LHR in different tissues and reproductive organs of female yaks. *Folia Morphol (Warsz)*, 77(2), 301-309. <https://doi.org/10.5603/FM.a2016.0095>
- Chen, L., Shen, Y., Wang, C., Ding, L., Zhao, F., Wang, M., Fu, J., & Wang, H. (2019). *Megasphaera elsdenii* lactate degradation pattern shifts in rumen acidosis models. *Front Microbiol*, 10(1), 162-168. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00162>
- Cherdthong, A., Wanapat, M., Saenkamsorn, A., Supamong, C., Anantasook, N., & Gunun, P. (2015). Improving rumen ecology and microbial population by dried rumen digesta in beef cattle. *Trop Anim Health Prod*, 47(5), 921-926. <https://doi.org/10.1007/s11250-015-0809-4>
- Choi, J., & Smits, J. (2015). Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: a review of their varied clinical applications in assisted reproductive technology. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 10(1), 87-100. <https://doi.org/10.1586/17446651.2015.969711>
- Danscher, A. M., Toelboell, T. H., & Wattle, O. (2010). Biomechanics and histology of bovine claw suspensory tissue in early acute laminitis. *J Dairy Sci*, 93(1), 53-62. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2038>
- Dashty, M. (2013). A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism. *Clin Biochem*, 46(15), 1339-1352. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.027>
- Deng, W., Xi, D., Mao, H., & Wanapat, M. (2008). The use of molecular techniques based on ribosomal RNA and DNA for rumen microbial ecosystem studies. *Mol Biol Rep*, 35(2), 265-274. <https://doi.org/10.1007/s11033-007-9079-1>
- Dong, S. W., Zhang, S. D., Wang, D. S., Wang, H., Shang, X. F., Yan, P., Yan, Z. T., & Yang, Z. Q. (2015). Comparative proteomics analysis provide novel insight into laminitis in Chinese Holstein cows. *BMC Vet Res*, 11, 161. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0474-x>
- Donovan, G. A., Risco, C. A., Temple, G. M., Tran, T. Q., & van Horn, H. H. (2004). Influence of transition diets on occurrence of subclinical laminitis in Holstein dairy cows. *J Dairy Sci*, 87(1), 73-84. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(04\)73144-6](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(04)73144-6)
- Dubuc, J., & Buczinski, S. (2018). Short communication: Cow- and herd-level prevalence of hypoglycemia in hyperketonemic postpartum dairy cows. *J Dairy Sci*, 101(4), 3374-3379. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13773>
- Duehlmeier, R., Hacker, A., Widdel-Bigdely, A., von Engelhardt, W., & Sallmann, H. P. (2010). Insulin stimulates GLUT-4 translocation in the semitendinosus muscle of Shetland ponies. *Vet J*, 184(2), 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.01.024>
- Enemark, J. M. (2008). The monitoring, prevention and treatment of sub-acute ruminal acidosis (SARA): a review. *Vet J*, 176(1), 32-43. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.021>
- Enemark, J. M., Jorgensen, R. J., & Kristensen, N. B. (2004). An evaluation of parameters for the detection of subclinical rumen acidosis in dairy herds. *Vet Res Commun*, 28(8), 687-709. Doi not available

- Frandsen, R. D., Wilke, W. L., & Fails, A. D. (2009). Anatomy and physiology of the mammary gland. In Iowa State University Press (Ed.), *Anatomy and physiology of farm animals* (7^a ilustrada ed., Vol. 1, pp. 449-463). Wiley Blackwell.
- Fricke, P. M., Carvalho, P. D., Lucy, M. C., Curran, F., Herlihy, M. M., Waters, S. M., Larkin, J. A., Crowe, M. A., & Butler, S. T. (2016). Effect of manipulating progesterone before timed artificial insemination on reproductive and endocrine parameters in seasonal-calving, pasture-based Holstein-Friesian cows. *J Dairy Sci*, 99(8), 6780-6792. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11229>
- Friedman, J. R., & Nunnari, J. (2014). Mitochondrial form and function. *Nature*, 505(7483), 335-343. <https://doi.org/10.1038/nature12985>
- García, C. A. C., & Montiel, R. L. A. (2012). Integración bioquímica para modelar las respuestas metabólicas en la producción láctea de bovinos lecheros. *Rev Sociedades Rurales Producción y Medio Ambiente*, 12(24), 189-206. Doi no disponible
- García, C. A. C., Montiel, R. L. A., Borderas, T. F., & Girard, V. (2015). Relationship between β -hydroxybutyrate and fat:protein ratio of milk during early lactation in dairy cows. *Arch Med Vet*, 47(1), 21-25. <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2015000100005>
- García, C. A. C., Prado, F. M. G., Morales, B. J. E., Hernández, R. J. A., & Prado, R. O. F. (2017). Fundamentos teórico-prácticos para el diagnóstico y tratamiento de patologías digestivas en rumiantes domésticos. *Sociedades Rurales, Producción y Medio Ambiente*, 17(33), 109-144. Doi no disponible
- Gebauer, F., & Hentze, M. W. (2004). Molecular mechanisms of translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 5(10), 827-835. <https://doi.org/10.1038/nrm1488>
- Goff, J. P. (2006). Major advances in our understanding of nutritional influences on bovine health. *J Dairy Sci*, 89(4), 1292-1301. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72197-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72197-X)
- Grazul-Bilska, A. T., Dorsam, S. T., Reyaz, A., Valkov, V., Bass, C. S., Kaminski, S. L., & Redmer, D. A. (2020). Follicle-stimulating hormone receptors expression in ovine corpora lutea during luteal phase: effect of nutritional plane and follicle-stimulating hormone treatment. *Domest Anim Endocrinol*, 71, 106391. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2019.106391>
- Gulay, M. S., Hayen, M. J., Bachman, K. C., Belloso, T., Liboni, M., & Head, H. H. (2003). Milk production and feed intake of Holstein cows given short (30-d) or normal (60-d) dry periods. *J Dairy Sci*, 86(6), 2030-2038. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73792-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73792-8)
- Guo, Y. S., Tao, J. Z., Xu, L. H., Wei, F. H., & He, S. H. (2020). Identification of disordered metabolic networks in postpartum dairy cows with left displacement of the abomasum through integrated metabolomics and pathway analyses. *J Vet Med Sci*, 82(2), 115-124. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0378>
- Harvatine, K. J., Boisclair, Y. R., & Bauman, D. E. (2009). Recent advances in the regulation of milk fat synthesis. *Animal*, 3(1), 40-54. <https://doi.org/10.1017/S1751731108003133>
- Heid, H. W., & Keenan, T. W. (2005). Intracellular origin and secretion of milk fat globules. *Eur J Cell Biol*, 84(2-3), 245-258. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2004.12.002>
- Hellen, C. U., & Sarnow, P. (2001). Internal ribosome entry sites in eukaryotic mRNA molecules. *Genes Dev*, 15(13), 1593-1612. <https://doi.org/10.1101/gad.891101>
- Hiltunen, J. K., Chen, Z., Haapalainen, A. M., Wierenga, R. K., & Kastaniotis, A. J. (2010). Mitochondrial fatty acid synthesis an adopted set of enzymes making a pathway of major importance for the cellular metabolism. *Prog Lipid Res*, 49(1), 27-45. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2009.08.001>
- Houten, S. M., & Wanders, R. J. (2010). A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J Inherit Metab Dis*, 33(5), 469-477. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9061-2>

- Imhasly, S., Bieli, C., Naegeli, H., Nystrom, L., Ruetten, M., & Gerspach, C. (2015). Blood plasma lipidome profile of dairy cows during the transition period. *BMC Vet Res*, *11*, 252. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0565-8>
- Jaffe, L. A., & Egbert, J. R. (2017). Regulation of mammalian oocyte meiosis by intercellular communication within the ovarian follicle. *Annu Rev Physiol*, *79*(1), 237-260. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034102>
- Jones, J. G. (2016). Hepatic glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*, *59*(6), 1098-1103. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3940-5>
- Jump, D. B. (2011). Fatty acid regulation of hepatic lipid metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, *14*(2), 115-120. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328342991c>
- Kfir, S., Basavaraja, R., Wigoda, N., Ben-Dor, S., Orr, I., & Meidan, R. (2018). Genomic profiling of bovine corpus luteum maturation. *PLoS One*, *13*(3), e0194456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194456>
- Kochman, K. (2013). Cu-GnRH new gonadoliberin (GnRH) analog. *Postepy Hig Med Dosw*, *67*(1), 1066-1075. <https://doi.org/10.5604/17322693.1076905>
- Kraut, J. A., & Madias, N. E. (2010). Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol*, *6*(5), 274-285. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.33>
- Kreipe, L., Vernay, M. C., Oppliger, A., Wellnitz, O., Bruckmaier, R. M., & van Dorland, H. A. (2011). Induced hypoglycemia for 48 hours indicates differential glucose and insulin effects on liver metabolism in dairy cows. *J Dairy Sci*, *94*(11), 5435-5448. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4208>
- Kuhn, T. M., Hutchison, J. L., & Norman, H. D. (2005). Minimum days dry to maximize milk yield in subsequent lactation. *J Anim Res*, *54*(5), 351-367. <https://doi.org/10.1051/animres:2005031>
- Kumar, S., Puniya, A. K., Puniya, M., Dagar, S. S., Sirohi, S. K., Singh, K., & Griffith, G. W. (2009). Factors affecting rumen methanogens and methane mitigation strategies. *World J Microbiol Biotechnol*, *25*(9), 1557-1566. <https://doi.org/10.1007/s11274-009-0041-3>
- Lacasse, P., Zhao, X., Vanacker, N., & Boutinaud, M. (2019). Review: Inhibition of prolactin as a management tool in dairy husbandry. *Animal*, *13*(S1), s35-s41. <https://doi.org/10.1017/S1751731118003312>
- Le Tissier, P., Fiordelisio Coll, T., & Mollard, P. (2018). The processes of anterior pituitary hormone pulse generation. *Endocrinology*, *159*(10), 3524-3535. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00508>
- LeBlanc, S. J. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *J Reprod Dev*, *56* (Suppl), S29-35. <https://doi.org/10.1262/jrd.1056s29>
- LeBlanc, S. J., Leslie, K. E., & Duffield, T. F. (2005). Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *J Dairy Sci*, *88*(1), 159-170. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72674-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72674-6)
- Leroy, J. L., An Langbeen, Van Hoeck, V., & Bols, P. E. (2010). Metabolism and reproduction, the battle for nutrients. *WCDS Adv Dairy Tech*, *22*(1), 25-34. Doi not available
- Leyva-Corona, J. C., Reyna-Granados, J. R., Zamorano-Algandar, R., Sanchez-Castro, M. A., Thomas, M. G., Enns, R. M., Speidel, S. E., Medrano, J. F., Rincon, G., & Luna-Nevarez, P. (2018). Polymorphisms within the prolactin and growth hormone/insulin-like growth factor-1 functional pathways associated with fertility traits in Holstein cows raised in a hot-humid climate. *Trop Anim Health Prod*, *50*(8), 1913-1920. <https://doi.org/10.1007/s11250-018-1645-0>
- Ling, J., Reynolds, N., & Ibba, M. (2009). Aminoacyl-tRNA synthesis and translational quality control. *Annu Rev Microbiol*, *63*(1), 61-78. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.091208.073210>

- Lozano, J. A., Galindo, J. D., García-Borrón, J. C., Martínez-Liarte, J. H., Peñafiel, G. R., & Solano, M. F. (2005). Enzimas. In J. A. Lozano (Ed.), *Bioquímica y Biología Molecular para ciencias de la salud* (3ª ilustrada ed., pp. 133-159). McGraw-Hill Interamericana.
- Lucy, M. C. (2001). Reproductive loss in high-producing dairy cattle: where will it end?. *J Dairy Sci*, 84(6), 1277-1293. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)70158-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)70158-0)
- Lukas, J. M., Reneau, J. K., Wallace, R. L., & De Vries, A. (2015). A study of methods for evaluating the success of the transition period in early-lactation dairy cows. *J Dairy Sci*, 98(1), 250-262. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8522>
- MacGibbon, A. K. H., & Taylor, M. W. (2006). Composition and structure of bovine milk lipids. In P. F. Fox & P. L. H. McSweeney (Eds.), *Advanced Dairy Chemistry: lipids* (3ª ilustrada ed., Vol. 2, pp. 1-35). Springer Science.
- Mann, S., Yepes, F. A., Overton, T. R., Wakshlag, J. J., Lock, A. L., Ryan, C. M., & Nydam, D. V. (2015). Dry period plane of energy: Effects on feed intake, energy balance, milk production, and composition in transition dairy cows. *J Dairy Sci*, 98(5), 3366-3382. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9024>
- Marini, J. C., & van Amburgh, M. E. (2003). Nitrogen metabolism and recycling in Holstein heifers. *J Anim Sci*, 81(2), 545-552. <https://doi.org/10.2527/2003.812545x>
- McArt, J. A., Nydam, D. V., & Oetzel, G. R. (2012). Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *J Dairy Sci*, 95(9), 5056-5066. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5443>
- McDonald, P., Edwards, R. A., Greenhalgh, J. F. D., Morgan, C. A., Sinclair, L. A., & Wilkinson, R. G. (2011). Proteínas, ácidos nucleicos y otros compuestos nitrogenados. In P. McDonald (Ed.), *Nutrición animal* (7ª ilustrada ed., pp. 45-59). Acribia.
- Menzies, K. J., Zhang, H., Katsyuba, E., & Auwerx, J. (2016). Protein acetylation in metabolism - metabolites and cofactors. *Nat Rev Endocrinol*, 12(1), 43-60. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.181>
- Mezera, M. A., Hamm, C. S., Gamarra, C. A., Gennari, R. S., Prata, A. B., Sartori, R., & Wiltbank, M. C. (2019). Profiles of prostaglandin F_{2α} metabolite in dairy cattle during luteal regression and pregnancy: implications for corpus luteum maintenance. *Biol Reprod*, 101(1), 76-90. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz074>
- Miren, A. A., Angelica, H. L., Gonzalez, N., Jurado, P., Abad, M., Cuesta, M., Mendez, J., Calle, A., Jose, T. M., & Runkle, I. (2019). Measurement of androstenedione levels in adrenal veins for calculation of the selectivity index in adrenal venous sampling. 21st European Congress of Endocrinology, Rhone-Alpes, France.
- Miyoshi, S., Pate, J. L., & Palmquist, D. L. (2001). Effects of propylene glycol drenching on energy balance, plasma glucose, plasma insulin, ovarian function and conception in dairy cows. *Anim Reprod Sci*, 68(1-2), 29-43. [https://doi.org/S0378-4320\(01\)00137-3](https://doi.org/S0378-4320(01)00137-3)
- Morini, G., López-Gatius, F., García-Ispuerto, I., & De Rensis, F. (2019). Effect of utilization of single or double prostaglandin administration within an Ovsynch fixed-time artificial insemination protocol during summer season in dairy cows. *Ann Anim Sci*, 19(3), 725-731. <https://doi.org/10.2478/aoas-2019-0022>
- Mulon, P. Y., Babkine, M., & Desrochers, A. (2006). Ventral laparoscopic abomasopexy in 18 cattle with displaced abomasum. *Vet Surg*, 35(4), 347-355. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2006.00156.x>
- Mulligan, F. J., & Doherty, M. L. (2008). Production diseases of the transition cow. *Vet J*, 176(1), 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.018>

- Nafikov, R. A., & Beitz, D. C. (2007). Carbohydrate and lipid metabolism in farm animals. *J Nutr*, 137(3), 702-705. <https://doi.org/137/3/702>
- Nagaraja, T. G., & Lechtenberg, K. F. (2007). Acidosis in feedlot cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 23(2), 333-350. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2007.04.002>
- Nelson, L. D., & Cox, M. M. (2017). Nucleotides and nucleic acids. In W. H. Freeman (Ed.), *Lehninger. Principles of Biochemistry* (7^a ilustrada ed., pp. 271-298). Omega.
- Newman, J. W., Morisseau, C., & Hammock, B. D. (2005). Epoxide hydrolases: their roles and interactions with lipid metabolism. *Prog Lipid Res*, 44(1), 1-51. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2004.10.001>
- Nunes-Nesi, A., Araujo, W. L., Obata, T., & Fernie, A. R. (2013). Regulation of the mitochondrial tricarboxylic acid cycle. *Curr Opin Plant Biol*, 16(3), 335-343. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2013.01.004>
- Odriozola, E., Campero, C., Cantón, G., & Licoff, N. (2009). Descripción de un caso de desplazamiento abomasal derecho en vacas lecheras en argentina. *Rev Med Vet (B. Aires)*, 90(3-4), 45-48. Doi no disponible
- Okamura, C. S., Bader, J. F., Keisler, D. H., & Lucy, M. C. (2009). Short communication: growth hormone receptor expression in two dairy breeds during the periparturient period. *J Dairy Sci*, 92(6), 2706-2710. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1775>
- Ospina, P. A., Nydam, D. V., Stokol, T., & Overton, T. R. (2010). Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level. *J Dairy Sci*, 93(8), 3595-3601. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3074>
- Palmquist, D. L. (2006). Milk fat: origin of fatty acids and influence of nutritional factors thereon. In P. F. Fox & P. L. H. McSweeney (Eds.), *Advanced Dairy Chemistry: lipids* (3^a ilustrada ed., Vol. 2, pp. 43-92). Springer Science.
- Patron-Collantes, R., Lopez-Helguera, I., Pesantez-Pacheco, J. L., Sebastian, F., Fernandez, M., Fargas, O., & Astiz, S. (2017). Early postpartum administration of equine chorionic gonadotropin to dairy cows calved during the hot season: Effects on fertility after first artificial insemination. *Theriogenology*, 92(1), 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.01.019>
- Polacek, N., & Mankin, A. S. (2005). The ribosomal peptidyl transferase center: structure, function, evolution, inhibition. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 40(5), 285-311. <https://doi.org/10.1080/10409230500326334>
- Prado, R. O. F., Morales, B. J. E., Molina, O. J., García, M. L. J., Macedo, B. R., Hernández, R. J. A., & García, C. A. C. (2019). Relationship between biochemical analytes and milk fat/protein in Holstein cows. *Austral J Vet Sci*, 51(1), 1-9. <https://doi.org/10.4067/S0719-81322019000100102>
- Prata, A. B., Drum, J. N., Melo, L. F., Araujo, E. R., & Sartori, R. (2018). Effect of different chorionic gonadotropins on final growth of the dominant follicle in *Bos indicus* cows. *Theriogenology*, 111(1), 52-55. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.01.011>
- Radcliff, R. P., McCormack, B. L., Crooker, B. A., & Lucy, M. C. (2003). Plasma hormones and expression of growth hormone receptor and insulin-like growth factor-I mRNA in hepatic tissue of periparturient dairy cows. *J Dairy Sci*, 86(12), 3920-3926. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)74000-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)74000-4)
- Rastani, R. R., Grummer, R. R., Bertics, S. J., Gumen, A., Wiltbank, M. C., Mashek, D. G., & Schwab, M. C. (2005). Reducing dry period length to simplify feeding transition cows: milk production, energy balance, and metabolic profiles. *J Dairy Sci*, 88(3), 1004-1014. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72768-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72768-5)

- Reddy, G., Altaf, M., Naveena, B. J., Venkateshwar, M., & Kumar, E. V. (2008). Amylolytic bacterial lactic acid fermentation - a review. *Biotechnol Adv*, 26(1), 22-34. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2007.07.004>
- Remond, B., Rouel, J., Pinson, N., & Jabet, S. (1997). An attempt to omit the dry period over three consecutive lactations in dairy cows. *Ann. Zootech*, 46(5), 399-408. <https://doi.org/10.1051/animres:19970502>
- Remsburg, D. W., Galligan, D. T., & Ferguson, J. D. (2011). Use of decision analysis to evaluate the delivery method of veterinary health care on dairy farms as measured by correction of left displaced abomasum. *J Am Vet Med Assoc*, 238(1), 60-65. <https://doi.org/10.2460/javma.238.1.60>
- Reynolds, C. K., & Kristensen, N. B. (2008). Nitrogen recycling through the gut and the nitrogen economy of ruminants: an asynchronous symbiosis. *J Anim Sci*, 86(Suppl), 293-305. <https://doi.org/10.2527/jas.2007-0475>
- Rizzo, A., Stefani, A. L., Piccinno, M., Roncetti, M., D'Onghia, G., & Sciorsci, R. L. (2016). Dynamics of the progesterone and cholesterol concentrations within the bovine corpus luteum cavity. *Res Vet Sci*, 109, 56-58. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.08.006>
- Rodríguez, L., Amezcua, R., Cassar, G., O'Sullivan, T. L., & Friendship, R. (2020). Comparison of single, fixed-time artificial insemination in gilts using two different protocols to synchronize ovulation. *Animals*, 10(2), 306. <https://doi.org/10.1093/jas/sky404.758>
- Rotger, A., Ferret, A., Calsamiglia, S., & Manteca, X. (2005). Changes in ruminal fermentation and protein degradation in growing Holstein heifers from 80 to 250 kg fed high-concentrate diets with different forage-to-concentrate ratios. *J Anim Sci*, 83(7), 1616-1624. <https://doi.org/83/7/1616>
- Russell, J. A. (2018). Fifty years of advances in neuroendocrinology. *Brain Neurosci Adv*, 2(1), 2398212818812014. <https://doi.org/10.1177/2398212818812014>
- Saggerson, D. (2008). Malonyl-CoA, a key signaling molecule in mammalian cells. *Annu Rev Nutr*, 28(1), 253-272. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155434>
- Sandri, M., Manfrin, C., Pallavicini, A., & Stefanon, B. (2014). Microbial biodiversity of the liquid fraction of rumen content from lactating cows. *Animal*, 8(4), 572-579. <https://doi.org/10.1017/S1751731114000056>
- Santos, V. G., Carvalho, P. D., Maia, C., Carneiro, B., Valenza, A., & Fricke, P. M. (2017). Fertility of lactating Holstein cows submitted to a Double-Ovsynch protocol and timed artificial insemination versus artificial insemination after synchronization of estrus at a similar day in milk range. *J Dairy Sci*, 100(10), 8507-8517. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13210>
- Sasan, J. S., Uppal, V., & Bansal, N. (2016). Histological exploration of Graafian and atretic follicles of buffalo ovary: a seasonal study. *Buffalo Bulletin*, 35(1), 135-146. Doi not available
- Schulz, T., Gundelach, Y., Feldmann, M., & Hoedemaker, M. (2016). Early detection and treatment of lame cows. Effect on duration and prevalence of lesion-specific lameness. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere*, 44(1), 5-11. <https://doi.org/10.15653/TPG-150534>
- Seifi, H. A., Leblanc, S. J., Leslie, K. E., & Duffield, T. F. (2011). Metabolic predictors of post-partum disease and culling risk in dairy cattle. *Vet J*, 188(2), 216-220. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.007>
- Shelby, M. K., Crouch, D. J., Black, D. L., Robert, T. A., & Heltsley, R. (2011). Screening indicators of dehydroepiandrosterone, androstenedione, and dihydrotestosterone use: a literature review. *J Anal Toxicol*, 35(9), 638-655. <https://doi.org/10.1093/anatox/35.9.638>

- Simmons, N. L., Chaudhry, A. S., Graham, C., Scriven, E. S., Thistlethwaite, A., Smith, C. P., & Stewart, G. S. (2009). Dietary regulation of ruminal bovine UT-B urea transporter expression and localization. *J Anim Sci*, 87(10), 3288-3299. <https://doi.org/10.2527/jas.2008-1710>
- Singh, D., Gupta, S. K., Sharma, N., & Kumar, A. (2018). Bovine ruminal acidosis: rumen liquor profile and its therapeutic management. *J Anim Res*, 8(4), 691-696. <https://doi.org/10.30954/2277-940X.08.2018.22>
- Sirard, M. A. (2016). Somatic environment and germinal differentiation in antral follicle: The effect of FSH withdrawal and basal LH on oocyte competence acquisition in cattle. *Theriogenology*, 86(1), 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.04.018>
- Sirard, M. A. (2019). Folliculogenesis and acquisition of oocyte competence in cows. *Anim Reprod*, 16(3), 449-454. <https://doi.org/10.21451/1984-3143-ar2019-0038>
- Smitz, J., Wolfenson, C., Chappel, S., & Ruman, J. (2016). Follicle stimulating hormone: a review of form and function in the treatment of infertility. *Reprod Sci*, 23(6), 706-716. <https://doi.org/10.1177/1933719115607992>
- Sorensen, J. T., & Enevoldsen, C. (1991). Effect of dry period length on milk production in subsequent lactation. *J Dairy Sci*, 74(4), 1277-1283. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(91\)78283-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(91)78283-0)
- Steitz, T. A. (2008). A structural understanding of the dynamic ribosome machine. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9(3), 242-253. <https://doi.org/10.1038/nrm2352>
- Sundrum, A. (2015). Metabolic disorders in the transition period indicate that the dairy cows' ability to adapt is overstressed. *Animals (Basel)*, 5(4), 978-1020. <https://doi.org/10.3390/ani5040395>
- Swiderek, K., Marti, S., Tunon, I., Moliner, V., & Bertran, J. (2015). Peptide bond formation mechanism catalyzed by ribosome. *J Am Chem Soc*, 137(37), 12024-12034. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b05916>
- Tedeschi, L. O., Galyean, M. L., & Hales, K. E. (2017). Recent advances in estimating protein and energy requirements of ruminants. *Animal Prod Sci*, 57(11), 2237-2249. <https://doi.org/10.1071/AN17341>
- Tong, L., & Harwood Jr, H. J. (2006). Acetyl-coenzyme A carboxylases: versatile targets for drug discovery. *J Cell Biochem*, 99(6), 1476-1488. <https://doi.org/10.1002/jcb.21077>
- Ulfina, G. G., Kimothi, S. P., Oberoi, P. S., Baithalu, R. K., Kumaresan, A., Mohanty, T. K., Imtiwati, P., & Dang, A. K. (2015). Modulation of post-partum reproductive performance in dairy cows through supplementation of long- or short-chain fatty acids during transition period. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 99(6), 1056-1064. <https://doi.org/10.1111/jpn.12304>
- Vanholder, T., Opsomer, G., & de Kruif, A. (2006). Aetiology and pathogenesis of cystic ovarian follicles in dairy cattle: a review. *Reprod Nutr Dev*, 46(2), 105-119. <https://doi.org/10.1051/rnd:2006003r6203>
- Wakil, S. J., & Abu-Elheiga, L. A. (2009). Fatty acid metabolism: target for metabolic syndrome. *J Lipid Res*, 50(Suppl), 138-143. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800079-JLR200>
- Webb, R., Buratini, J., Hernández-Medrano, J. H., Gutiérrez, C. G., & Campbell, B. K. (2016). Follicle development and selection: past, present and future. *Anim Reprod*, 13(3). <https://doi.org/10.21451/1984-3143-AR883>
- Weiner, I. D., Mitch, W. E., & Sands, J. M. (2015). Urea and ammonia metabolism and the control of renal nitrogen excretion. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(8), 1444-1458. <https://doi.org/10.2215/CJN.10311013>

- Weiss, W. P., & Tebbe, A. W. (2018). Estimating digestible energy values of feeds and diets and integrating those values into net energy systems. *Transl Anim Sci*, 2(1), 1-9. <https://doi.org/10.1093/tas/txy119>
- Westwood, C. T., Bramley, E., & Lean, I. J. (2003). Review of the relationship between nutrition and lameness in pasture-fed dairy cattle. *N Z Vet J*, 51(5), 208-218. <https://doi.org/10.1080/00480169.2003.36369>
- Willmore, A., & Davis, T. L. (2019). Effect of chronic administration of a gonadotropin-releasing agonist on luteal function and pregnancy rates in dairy cattle. *Anim Sci J*, 90(11), 1432-1443. <https://doi.org/10.1111/asj.13284>
- Wook Kim, J., Rhoads, R. P., Block, S. S., Overton, T. R., Frank, S. J., & Boisclair, Y. R. (2004). Dairy cows experience selective reduction of the hepatic growth hormone receptor during the periparturient period. *J Endocrinol*, 181(2), 281-290. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1810281>
- Zhao, F. Q., & Keating, A. F. (2007). Expression and regulation of glucose transporters in the bovine mammary gland. *J Dairy Sci*, 90(Suppl 1), E76-86. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-470>
- Zhao, X., Grimes, K. L., Colosi, L. M., & Lung, W. S. (2019). Attenuation, transport, and management of estrogens: a review. *Chemosphere*, 230(1), 462-478. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.086>
- Zolini, A. M., Ortiz, W. G., Estrada-Cortes, E., Ortega, M. S., Dikmen, S., Sosa, F., Giordano, J. O., & Hansen, P. J. (2019). Interactions of human chorionic gonadotropin with genotype and parity on fertility responses of lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 102(1), 846-856. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15358>