

Artículo de Revisión

**EFFECTOS DE LA NUTRICIÓN INTRAUTERINA SOBRE LA PROGRAMACIÓN FETAL DE
ÓRGANOS REPRODUCTIVOS Y EL COMPORTAMIENTO REPRODUCTIVO FUTURO
EN OVINOS**

Effects of intrauterine nutrition on fetal programming of reproductive organs and the
future reproductive performance in sheep

Raquel Pérez-Clariget¹, Alejandro Bielli²

<http://dx.doi.org/10.18548/aspe/0002.40>

¹ Dr. PhD Prof. Departamento de
Producción Animal y Pasturas,
Facultad de Agronomía, UdelaR,
Montevideo, Uruguay.

² Dr. PhD, Prof. Departamento de
Morfología y Desarrollo,
Facultad de Veterinaria, UdelaR,
Montevideo, Uruguay.

E-mail:
raquelperezclariget@gmail.com

RESUMEN

Los efectos de la subnutrición uterina durante el desarrollo embrionario y fetal ha sido motivo de preocupación en medicina humana por las secuelas en la salud y bienestar de los adultos que provoca. Sin embargo, en producción animal es recién en las dos últimas décadas que el tema ha cobrado interés por parte de los investigadores. Los sistemas de producción basados en sistemas pastoriles de campo natural frecuentemente presentan etapas de subnutrición durante la etapa de la gestación por lo que el tema reviste especial interés para nuestra región. El presente trabajo tiene como objetivo presentar una revisión de literatura sobre los efectos de la nutrición, con especial énfasis en la subnutrición, de la oveja gestante sobre el desarrollo intrauterino del tracto reproductivo de su descendencia tanto macho como hembra y sobre el comportamiento reproductivo de la oveja de cría y del carnero.

Palabras clave: *Nutrición intrauterina, programación fetal, ovinos*

ABSTRACT

The effects of uterine undernutrition during the embryonic and fetal development has been of concern in human medicine due to the consequences on the health and welfare of the people it causes. However, in animal production it is in just the past two decades that the issue has gained interest from researchers. Animal production based on native pasture grazing systems often presets periods of under nutrition during gestation, so the topic

is of particular interest to our region. The aim of this paper is to review the literature on the effects of nutrition, with special emphasis on undernutrition of the pregnant ewe on the intrauterine development of the reproductive tract of both male and female offspring, and the reproductive performance of the adult ewe and ram.

Keywords: *intrauterine nutrition, fetal programming*

INTRODUCCIÓN

El origen intrauterino de algunas patologías y alteraciones metabólicas en el humano ha sido planteado a partir de estudios epidemiológicos que asociaban negativamente el peso al nacer con la presión sanguínea, enfermedades coronarias y diabetes en el adulto. En 1986, Barker y Osmond propusieron una relación entre la mortalidad infantil y la mortalidad en humanos adultos por patologías isquémicas cardíacas vinculadas a regiones con baja calidad de vida en Inglaterra y Gales. En 1993 Barker plantea su hipótesis (Barker *et al.*, 1993) en la que postula el origen fetal de patologías en el individuo adulto. Concretamente responsabiliza al bajo peso al nacer, producto del retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) por subnutrición de las madres durante la gestación, por la incidencia precoz de enfermedades cardíacas y metabólicas. Sin embargo, es probable que el peso al nacer no esté involucrado en los procesos que conducen a tales alteraciones, más bien tanto el bajo peso al nacer como las alteraciones observadas parecen ser consecuencias de perturbaciones en el desarrollo fetal. En efecto, alteraciones en el desarrollo embrionario y fetal producen cambios permanentes en la estructura de órganos o alteran enzimas metabólicas claves y sus mecanismos de acción. El origen fetal de las enfermedades en humanos ha sido revisado por distintos autores (McMillen y Robinson, 2005; Morley, 2006; Calkins y Devaskar, 2011; Visentin *et al.*, 2014). Debido a que la diferenciación y maduración de los distintos órganos se produce en momentos diferentes de la vida embrionaria-fetal, el efecto de la interferencia depende del momento de la gestación en que suceda y de la naturaleza e intensidad de la misma (Burton y Fowden 2012a). A su vez, la condición corporal de la madre también tendrá incidencia sobre este proceso (Burton y Fowden, 2012b)

El término “programación fetal” describe las consecuencias permanentes generadas por efectos ambientales durante etapas claves del desarrollo fetal (Rhind *et al.*, 2001). Más recientemente, Rabadán-Diehl y Nathanielsz (2013) definieron a la programación del desarrollo como una respuesta del organismo frente a un desafío específico durante un periodo crítico del desarrollo, que altera la trayectoria del mismo y que trae aparejado efectos persistentes sobre el fenotipo de la descendencia, la cual presentaría una predisposición a la enfermedad en el futuro. Si bien son varios los factores ambientales que pueden influir el desarrollo intrauterino de los individuos, la nutrición materna es uno de los aspectos más estudiados por su extensión y por sus implicancias éticas. La malnutrición maternal induce un RCIU e induce alteraciones morfológicas, funcionales, y desórdenes metabólicos (Desai y Hales,

1997; Vickers *et al.*, 2000; Barker, 2004; Guilloteau *et al.*, 2009) con consecuencias negativas sobre la salud y el bienestar del individuo adulto. La programación fetal de la función reproductiva y los factores que la influyen han sido motivo de investigación por distintos grupos de investigadores. Recientemente, Zambrano *et al.* (2014) han publicado una revisión sobre el tema y Kenyon y Blair (2014) revisaron las implicancias de la programación fetal sobre aspectos productivos, incluyendo los efectos de la nutrición materna sobre la capacidad reproductiva en ovinos.

Los efectos de la nutrición sobre la reproducción se conocen desde hace mucho tiempo y han sido utilizados en diversas prácticas de manejo, en sistemas de producción de rumiantes, para aumentar la eficiencia reproductiva y productiva. Los rumiantes explotados en sistema pastoriles, frecuentemente sufren periodos de deficiencia nutricional, por lo que las estrategias para mejorar la alimentación en distintos periodos del ciclo reproductivo ha interesado a distintos grupos de trabajo tanto en bovinos de carne (Hess *et al.*, 2005; Pérez-Clariget *et al.*, 2007) como en ovinos (Martin *et al.*, 2004a, b) en cabras (Walkden-Brown *et al.*, 1994; Zarazaga *et al.*, 2005) o en camélidos (Van Saun, 2008). Sin embargo, a pesar de que frecuentemente en estos sistemas la ingesta de nutrientes durante la gestación o parte de la misma no logra cubrir los requerimientos (Astessiano *et al.*, 2014; Clariget, 2014), solo en años recientes los efectos de la nutrición sobre el desarrollo fetal y sus consecuencias en la vida adulta han sido motivo de investigación (Gunn *et al.*, 1995; Rae *et al.*, 2001, 2002a, b, c; Miller *et al.*, 2002; Kenyon *et al.*, 2009, 2011, 2014). Los efectos de la subnutrición de la madre durante la gestación pueden contribuir a la variabilidad en la fertilidad que presentan tanto los machos como las hembras en la etapa adulta. El presente trabajo revisará los efectos de la nutrición durante la gestación en ovejas sobre el desarrollo de los órganos reproductivos y el comportamiento reproductivo futuro de su descendencia.

Efectos sobre el aparato reproductivo del macho

La nutrición de las ovejas durante la gestación interfiere con la función reproductiva de sus crías tanto en machos como en hembras (Rhind *et al.*, 2001; Lea *et al.*, 2006). Sin embargo, la subnutrición parece afectar en forma diferente a hembras y machos. Se ha planteado que la subnutrición durante la gestación no afectaría el número de células de Sertoli ni marcadores de desarrollo testicular durante el período medio de la gestación ovina (Andrade *et al.*, 2013), ni el tamaño testicular o la producción de semen en la etapa adulta de carneros (Rae *et al.*, 2002b). Sin embargo, dicha subnutrición sí modificaría la respuesta hipofisaria a la hormona

liberadora de gonadotrofinas (GnRH) (Rae *et al.*, 2002a) y el patrón de esteroidogénesis testicular (Rae *et al.*, 2002c). Los efectos de la nutrición sobre el desarrollo reproductivo del macho durante la etapa fetal parecen depender del momento en que la subnutrición se produce (Miller *et al.*, 2002).

Durante el desarrollo del aparato reproductor hay periodos críticos que se inician entre los días 23 a 35 en el feto ovino, cuando comienza la diferenciación testicular seguida por la activación de las enzimas de la esteroidogénesis. En el segundo mes de gestación, las células primordiales migran hacia la cresta genital y el testículo fetal comienza a secretar testosterona. Aproximadamente a los 35 días aparecen las primeras células de Sertoli, mientras que las de Leydig comienzan a observarse una semana después. Posteriormente se desarrollan las glándulas vesiculares y alrededor del día 45-50 comienza la diferenciación del pene. Paralelamente, la porción del conducto mesonéfrico más cercana al testículo aumenta rápidamente de longitud, se enrolla progresivamente y se diferencia al epidídimo fetal (Davies y Davies, 1950). Las neuronas hipotálamicas secretoras de la hormona GnRH se desarrollan entre el primer y tercer mes de gestación. Al momento de nacer el sistema reproductivo está casi completo. Las células de Sertoli continúan dividiéndose durante toda la etapa fetal hasta los 40-80 días de la vida posnatal, cuando su población alcanza el máximo y cesan definitivamente su proliferación. Este aspecto termina siendo de gran importancia, ya que cada célula de Sertoli tiene una capacidad limitada para apoyar metabólicamente a las células germinales vecinas (Russell, 1993) y por lo tanto el tamaño de la población de células de Sertoli determina el potencial máximo de producción diaria de espermatozoides de un animal (Hochereau de Reviers *et al.*, 1987).

La literatura no es consistente sobre los efectos de la nutrición durante la gestación sobre el aparato reproductor del macho ovino. Asmad *et al.* (2012) realizaron un meta-análisis de 16 trabajos que reportaban los efectos de la nutrición materna sobre el peso testicular, el número de células de Sertoli y distintas variables histológicas cuantitativas (diámetro del túbulo y de su luz, área, volumen porcentual y absoluto) de los túbulos seminíferos y llegaron a la conclusión que la nutrición durante la vida intrauterina no es crítica para el desarrollo del aparato reproductor del cordero. Sin embargo, se encontró un efecto negativo de la subnutrición materna sobre la concentración de testosterona de las crías. Es importante tener en cuenta que los trabajos considerados por Asmad *et al.* (2012) incluyen diferentes tratamientos nutricionales, algunos de los cuales no involucran subnutrición materna o se

trata de tratamientos restrictivos solo 10% menor a los niveles de mantenimiento.

Restricciones del 50% de la energía metabolizable en ovejas gestantes estabuladas no afectaron el peso testicular en fetos de 50, 65 o 100 días. Sin embargo, este nivel de restricción incrementó la esteroidogénesis y la concentración de testosterona en los fetos de 50 días, es decir, antes de que se establezca la secreción de gonadotropinas (Rae *et al.*, 2002c). El nivel de restricción nutricional durante los primeros 95 días de gestación, no tuvo efecto en el tamaño testicular de los machos ni a las 6 semanas de edad ni a los 20 meses, pero disminuyó la concentración de FSH sin modificar la respuesta a la GnRH (Rae *et al.*, 2002b). La calidad seminal a los 20 meses no fue afectada por la restricción nutricional intrauterina (Rae *et al.*, 2002b). Similar restricción nutricional aplicada entre los días 31 a 100 de la gestación en ovejas estabuladas, no afectó el peso testicular o la edad a la pubertad, pero disminuyó el número de células de Sertoli y el diámetro de los túbulos seminíferos a los 10 meses de edad (Kotsampasi *et al.*, 2009). Llama la atención que en ambos trabajos el peso al nacer no fue afectado por la subnutrición aplicada a las madres, lo que sugiere que los niveles de subnutrición fueron moderados o que la nutrición puede influir el desarrollo de los órganos reproductivos sin afectar el peso al nacer.

Nuestro grupo trabajando con ovejas estabuladas sometidas a 110 y 70% de los requerimientos de energía metabolizable (Bielli *et al.*, 2002) observó que el peso testicular no fue afectado pero el número de células de Sertoli y el volumen de cordones fueron menores en las crías de las madres restringidas. Esta restricción nutricional afectó el peso de las crías al nacer. Cuando se comparó los hijos de ovejas pastoreando desde la concepción hasta los 99 días posparto en campo natural (bajo plano nutricional) con ovejas pastoreando pasturas sembradas y suplementadas con grano (alto plano nutricional) (Bielli *et al.*, 2001), el peso y el volumen testicular de los corderos a los 99 días de nacidos fueron menores en las ovejas pastoreando campo natural. También el peso del epidídimo y la estereología testicular (variables histológicas cuantitativas tridimensionales, vinculadas a la histofisiología testicular) fueron diferentes. El peso de los corderos al nacer también fue diferente y esta diferencia se mantuvo durante el periodo de amamantamiento hasta su castración. Aunque no existen estudios en epidídimo ovino, sí se ha determinado que la programación fetal por subnutrición en ratas determina alteraciones en la función epididimaria y en particular, en la secreción de acuaporinas, proteínas reguladoras del equilibrio hídrico e iónico en el fluido epididimario (Arrighi *et al.*,

2010). Cuando comparamos dos ofertas de forraje de campo natural (5-8 % vs 10-12%) desde 23 días antes de la concepción hasta 23 días antes del parto cuando a ambos grupos se les aportó un mejor plano nutricional, los datos preliminares indican una reducción del peso testicular de los corderos nacidos de las madres pastoreando baja oferta. También se observaron diferencias en la histología testicular a favor del grupo que pastoreaba a 10-12% de oferta. La diferencia en la oferta de forraje determinó una diferencia del peso al nacer del 11% a favor de los corderos de alta oferta y se observó una menor priorización del aparato reproductor y del sistema muscular en los corderos nacidos de las madres pastoreando baja oferta de forraje (Abud *et al.*, 2014). En particular, los genitales externos (evaluados como longitud del pene, y ancho y longitud del escroto) resultaron marcadamente menores en los fetos y corderos hijos de madres de baja oferta nutricional (Bielli *et al.*, 2013).

Las diferencias en los resultados de los distintos trabajos pueden, en parte, ser explicadas por los diferentes regímenes nutricionales y las condiciones en que los trabajos se llevan a cabo. Los animales sometidos a pastoreo gastan energía en caminar, pastorear, tomar agua, pero además, en los meses de invierno, las bajas temperaturas obligan incurrir en grandes pérdidas de energía para mantener la temperatura corporal. Por lo tanto, los tratamientos restrictivos parecen amplificarse en estas condiciones.

Las células de Sertoli han sido postuladas por nuestro equipo como fuertes candidatos para sufrir efectos de programación fetal porque su período de proliferación mitótica comienza en la etapa fetal y cesa definitivamente en las primeras semanas de vida, y como ya vimos, influyen en el tamaño testicular y tienen una función fundamental en la espermatogénesis. Las observaciones consistentes de nuestro equipo sobre el efecto detrimental de la subnutrición intrauterina sobre el número de células de Sertoli en el testículo de los recién nacidos, hallazgo coincidente con los de Kotsampasi *et al.* (2009) en los testículos de machos de 10 meses de edad, avalan nuestra hipótesis. Se requieren más estudios para comprender mejor los efectos de la nutrición intrauterina sobre el desarrollo del aparato reproductivo del macho y estudios que evalúen la capacidad reproductiva de carneros hijos de madres sometidas a subnutrición durante la gestación bajo regímenes intensivos de colección de semen y monta.

Efecto sobre la hembra

Se conoce que la capacidad reproductiva de la oveja adulta es afectada por la restricción nutricional durante la etapa fetal tardía o el primer mes de vida posnatal (Gunn *et al.*, 1995). La nutrición durante la vida intrauterina parece tener más impacto en el desarrollo del aparato reproductivo en la hembra que en el macho. Rae *et al.* (2002b) observaron que el mismo tratamiento aplicado a las madres de corderos machos y hembras no afectó la calidad de semen, ni la circunferencia escrotal en las crías machos a los 20 meses de edad pero sí influyó la tasa ovulatoria de las crías hembras. Este efecto parece no estar mediado por la secreción de gonadotropinas (Rae *et al.*, 2002b). La actividad hipotalámica-hipofisaria no parece modificarse con los tratamientos nutricionales aplicados a las madres durante la gestación (Borwick *et al.*, 2003), lo que sugiere que la acción primaria de la nutrición sobre la función reproductiva ocurriría directamente en el ovario. La subnutrición intrauterina retarda el desarrollo de las estructuras ováricas en el ovario fetal (Borwick *et al.*, 1997), postergando el inicio de la foliculogénesis y la meiosis de las ovogonias (Rae *et al.*, 2001) y alterando la expresión de genes reguladores de la apoptosis en el ovario fetal (Lea *et al.*, 2006).

El desarrollo fetal del ovario parece ser sensible a la subnutrición pero no a un aumento del plano nutricional durante la gestación. Ovejas pastoreando ad libitum durante la gestación produjeron corderas hembras con peso ovárico no diferente a las hijas de ovejas cuyo régimen de pastoreo fue diseñado para mantener peso (Kenyon *et al.*, 2011) y cuando fueron evaluadas a los 5,6 años de edad no se observaron diferencias en la tasa ovulatoria (Asmad *et al.* 2014).

Los efectos de la subnutrición sufridos tan tempranamente como alrededor del momento de la concepción o durante el primer mes de gestación tienen efectos contraproducentes sobre la descendencia. El tema ha sido revisado por Flemming *et al.* (2012). La subnutrición alrededor del periodo de la concepción y durante el primer mes de gestación provoca alteraciones cardiovasculares en la cría y el acortamiento de la gestación. Este último efecto parece estar mediado por una mayor activación del eje hipotálamo – hipofisis – adrenal.

El desarrollo del útero comienza en los rumiantes durante la vida intrauterina, pero se completa luego del nacimiento, particularmente en cuanto al desarrollo de las glándulas endometriales (Bartol *et al.*, 1988). Se ha demostrado la programación fetal de la actividad uterina adulta, y por ende de la subsecuente fertilidad de la oveja, debido a exposiciones transitorias del útero

fetal a hormonas esteroideas exógenas, que alteran en forma permanente la capacidad embriotrófica del endometrio (Bartol *et al.*, 1999), pero hasta donde sabemos, no existen estudios sobre los efectos de la subnutrición durante la vida intrauterina en el desarrollo endometrial adulto.

La subnutrición materna puede afectar el comportamiento tanto de la madre como de la cría. El rápido establecimiento del vínculo madre - cría que se establece inmediatamente después del parto es fundamental para la sobrevivencia de la cría, por lo que todo factor que lo interfiera tiene el potencial de aumentar la mortalidad de los corderos en las primeras horas de vida (Dwyer, 2008). Tratamientos nutricionales que disminuyeron 10 - 15% el peso de las ovejas en el periodo de la periconcepción y durante el primer mes de la gestación no afectaron el comportamiento de los corderos a la separación de sus madres ni el vínculo madre - cría (Hernández *et al.*, 2009) pero afectaron la reacción al estrés. En efecto, a los 4 meses de edad las crías nacidas de madres sub nutridas alrededor de la concepción o durante el primer mes de gestación presentaron menor reacción de huida al aislamiento y a los 18 meses menores niveles de cortisol en sangre (Hernández *et al.*, 2010) Nuestro grupo (Freitas de Melo *et al.*, 2015) tampoco encontró cambios en el comportamiento de las ovejas o de las crías al parto en ovejas que habían sido sometidas a subnutrición desde 23 días antes de la concepción hasta 105 o 122 días de gestación seguido de un incremento del plano nutricional hasta el parto. Sin embargo, en el tratamiento de subnutrición más prolongado (122 días de gestación), los corderos machos demoraron más tiempo que las hembras en establecer el amamantamiento.

CONCLUSIÓN

La subnutrición durante la gestación en ovejas afecta el desarrollo del aparato reproductivo y el comportamiento reproductivo en la vida adulta de su descendencia. Este efecto parece ser más marcado en las corderas hembras que en los machos, sobre todo con tratamiento de intensidad moderada. El grado de subnutrición y el momento de la gestación en que la restricción se sufre modulan los efectos de la nutrición sobre el desarrollo intrauterino del aparato reproductivo. Más información es necesaria para comprender la magnitud de la subnutrición sobre la programación fetal del aparato reproductivo, los procesos fisiológicos, bioquímicos y moleculares que están detrás de estos efectos, y sus consecuencias en la etapa adulta tanto de la oveja de cría como del carnero.

REFERENCIAS

- Abud M.J, Ithurralde J, Álvarez-Oxiley A, Freitas de Melo A, Ramírez S, López-Pérez A, Bielli A, Pérez-Clariget R. Efecto de dos ofertas de forraje en ovejas gestantes sobre el peso al nacimiento, el de la carcasa y el rendimiento en corderos neonatos. V Congreso de la Asociación Uruguaya de Producción Animal, 3-4 diciembre, Montevideo, 2014. Resumen.
- Andrade LP, Rhind SM, Rae MT, Kyle CE, Jowett J, Lea RG. Maternal undernutrition does not alter Sertoli cell numbers or the expression of key developmental markers in the mid-gestation ovine fetal testis. *J Negat Results Biomed* 2013; 12, 2.
- Arrighi S, Aralla M, Genovese P, Picabea N, Bielli A. Undernutrition during foetal to prepubertal life affects aquaporin 9 but not aquaporins 1 and 2 expression in the male genital tract of adult rats. *Theriogenology*, 2010; 74, 1661 – 1669.
- Asmad K, Nakagawa S, Lopez-Villalobos N, Kenyon PR, Pain SJ, Blair HT. Effects of maternal nutrition during pregnancy on the growth and reproductive development of male sheep: a meta-analysis. *Proceedings of the NZ Soc Anim Prod* 2012, 72, 51-57.
- Asmad K, Kenyon PR, Pain SJ, Parkinson TJ, Peterson SW, Lopez-Villalobos N, Blair HT. Effects of dam size and nutrition during pregnancy on lifetime performance of female offspring. *Small Rumin Res* 2014; 121, 325-335.
- Astessiano AL, Pérez-Clariget R, Quintans G, Soca P, Meikle A, Crooker BA, Carriquiry M. Metabolic and endocrine profiles and hepatic gene expression in periparturient, grazing primiparous beef cows with different body reserves. *Livest. Sci*, 2014; 170, 63-
- Barker DJP. The developmental origins of well-being. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004; 29, 1359–1366.
- Barker, D.J., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 10, 1077-1081.
- Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding J.E., Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993; 10, 938–941.
- Bartol FF, Wiley AA, Goodlett DR. Ovine uterine morphogenesis: histochemical aspects of endometrial development in the fetus and neonate. *J Anim Sci* 1988; 66, 1303–1313.
- Bartol FF, Wiley AA, Floyd JG, Ott TL, Bazer FW, Gray CA, Spencer TE. Uterine differentiation as a foundation for subsequent fertility. *J Reprod Fertil Suppl* 1999; 54, 287–302.

- Bielli A, Katz H, Pedrana G, Gastel MT, Moraña A, Castrillejo A, Lundeheim N, Forsberg M, Rodríguez-Martínez H. Nutritional management during fetal life and postnatal life, and the influence on testicular stereology and Sertoli cell numbers in Corriedale rams. *Small Rumin. Res.* 2001; 40, 62-71.
- Bielli A, Pérez-Clariget R, Pedrana G, Milton JTB, López A, Blackberry M, Duncombe G, Rodríguez-Martínez H, Martin GB. Low maternal nutrition during pregnancy reduces the number of Sertoli cells in the newborn lamb. *Reprod. Fertil. Dev.* 2002; 14, 333-337.
- Bielli A, Genovese P, Riaño V, Abud MJ, Álvarez, A, Ithurralde J, López-Pérez A, Pérez-Clariget R. La oferta de forraje afecta la longitud del pene y el tamaño del escroto en fetos ovinos de 70 días de gestación. XXIII Reunión de la Asociación Latinoamericana de Producción Animal (ALPA), Habana, Cuba, 18-22 noviembre 2013.
- Borwick SC, Rhind SM, McMillen SR, Racey PA. Effect of undernutrition of ewes from the time of mating on fetal ovarian development in mid gestation. *Reprod Fertil Dev* 1997; 9, 711-5.
- Burton GJ, Fowden AL. Review: The placenta and developmental programming: balancing fetal nutrient demands with maternal resource allocation. *Placenta* 2012a, 33 Suppl: S23–27.
- Burton GJ, Fowden AL. Maternal-fetal resource allocation: Co-operation and conflict. *Placenta* 2012b; 33 Suppl: E11-15.
- Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011; 41, 158-76.
- Clariget JM. Utilización de la glicerina cruda derivada de la industria del biodiesel para la suplementación de vacas de cría. Tesis de Maestría. Facultad de Agronomía, Universidad de la República, Uruguay. 2014, Pp 124.
- Davies J, Davies DV. The development of the mesonephros of the sheep. *Proceedings of the Zoological Soc of London* 1950; 120, 73–93.
- Desai M, Hales CN. Role of fetal and infant growth in programming metabolism in later life. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society,* 1997; 72, 329-348.
- Fleming TP, Velazquez MA, Eckert JJ, Lucas ES, Watkins AJ. Nutrition of females during the periconceptual period and effects on foetal programming and health of offspring. *Anim Reprod Sci* 2012; 130, 193-197
- Dwyer CM. 2008. The welfare of neonatal lamb. *Small Rumin Res* 2008; 76, 31-41.
- Freitas - de - Melo, A., Ungerfeld, R.; Hötzel, M.J.; Abud MJ, Alvare-Oxiley A, Orihuela A, Damián JP, Pérez-Clariget R. Mother – young behaviours at lambing in grazing ewes: Effect of lamb sex and food restriction in pregnancy. *Appl Anim Behav Sci* 2015; 168, 31-36.
- Guilloteau P, Zabielski R, Hammon HM, Metges, CC Adverse effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. *J Physiol Pharmacol* 2009, 60 Suppl 3:17-35.
- Gunn RG, Sim DA, Hunter EA. Effects of nutrition in utero and in early life on the subsequent lifetime reproductive performance of Scottish Blackface ewes in two management systems. *Animal Science* 1995; 60, 223-230
- Hess BW, Lake S L, Scholljegerdes E, Weston TR, Nayigihugu V, Molle JD, Moss GE. 2005. Nutritional controls of beef cow reproduction. *J Anim Sci* 2005; 83, 90–106.
- Hernandez CE, Matthews LR, Oliver MH, Bloomfield FH, Harding SE. Effects of sex, litter size, and periconceptual ewe nutrition on the ewe – lamb bond. *Appl Anim Behav Sci* 2009; 120, 76-83.
- Hernandez CE, Matthews LR, Oliver MH, Bloomfield FH, Harding SE. Effects of sex, litter size, and periconceptual ewe nutrition on offspring behavioural and physiological response to isolation. *Physiology and Behaviour* 2010; 101, 588-594.
- Hochereau-de Reviers MT, Perreau C, Pisselet C, Fontaine I, Monet-Kuntz C, Courot M. Spermatogenesis and Sertoli cell numbers and function in rams and bulls. *J Reprod Fertil* 1987; Suppl. 34, 101-14.
- Kenyon PR, Blair HT. Foetal programming in sheep – Effect on production. *Small Rumin Res* 2014; 118, 16-30.
- Kenyon PR, Blair HT, Jenkinson CMC, Morris ST, Mackenzie DD, Peterson SW, Firth EC, Johnson PL. The effect of ewe size and nutritional regimen beginning in early pregnancy on ewe and lamb performance to weaning. *NZ J Agric Res* 2009; 5, 203-212.
- Kenyon PR, Van Der Linden DS, Blair HT, Morris ST, Jenkinson CMC, Peterson S, Mackenzie DDS, Firth EC. Effects of dam size and nutritional plane during pregnancy on lamb performance to weaning. *Small Rumin Res* 2011; 97, 21-27.
- Kenyon PR, Corner-Thomas RA, Peterson SW, Pain SJ, Blair HT. Pregnancy nutrition does not influence lamb liveweight in developmentally programmed ewes. *Anim Prod Sci* 2014; 54, 1465-1470.
- Kotsampasi B, Balaskas C, Papadomichelakis G, Chadio S. Reduced Sertoli cell number and altered pituitary responsiveness in lambs undernourished in utero. *Anim Reprod Sci* 2009; 114, 135-147.
- Lea RG, Andrade LP, Rae MT, Hannah LT, Kyle CE, Murray JF, Rhind SM; Miller DW. Effects of maternal undernutrition during early pregnancy on apoptosis

- regulators in the ovine fetal ovary. *Reproduction*, 2006; 131, 113-124.
- Martin GB, Milton JT, Davidson RH, Banchemo Hunziker GE, Lindsay DR, Blache DPY. Natural methods for increasing reproductive efficiency in small ruminants. *Anim Reprod Sci* 2004; 82-83, 231-246.
 - Martin GB, Rodger J, Blache DPY. Nutritional and environmental effects on reproduction in small ruminants. *Reprod Fert Develop* 2004; 16, 491-501.
 - McMillan IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: Prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005; 82, 571-633.
 - Morley R. Fetal origins of adult disease. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2006; 11, 73-78.
 - Pérez-Clariget, R., Carriquiry, M., Soca, P. Estrategias de manejo nutricional para mejorar la reproducción en ganado bovino. *Arch Latinoam Prod Anim*, 2007; 15, 114-119.
 - Rabadan-Diehl C, Nathanielsz P. From mice to men: research models of developmental programming. *J Clin Endocrinol Meta.* 2013; 97, E1890-1897.
 - Rae MT, Palassio S, Kyle CE, Brokks AN, Lea RG, Miller DW, Rhind SM, Effect of maternal undernutrition during pregnancy on early ovarian development and subsequent follicular development in sheep fetuses. *Reproduction* 2001, 122, 915-922.
 - Rae MT, Rhind SM, Kyle CE, Miller DW, Brooks AN. Maternal undernutrition alters triiodothyronine concentrations and pituitary response to GnRH in fetal sheep. *J. of Endocr* 2002a; 173, 449-455.
 - Rae MT, Kyle CE, Miller DW, Hammond AJ, Brooks AN, Rhind SM. The effects of undernutrition, in utero, on reproductive function in adult male and female sheep. *Anim Reprod Sci* 2002b; 15, 72:63-71.
 - Rae MT, Rhind SM, Fowler PA, Miller DW, Kyle CE, Brooks AN. Effect of maternal undernutrition on fetal testicular steroidogenesis during the CNS androgen-responsive period in male sheep fetuses. *Reproduction* 2002c; 124, 33-39.
 - Rhind SM, Rae MT, Brooks AN. Effect of nutrition and environmental factors on the fetal programming of the reproductive axis. *Reproduction* 2001; 122, 205-214.
 - Russell LD. Form, dimensions, and cytology of mammalian Sertoli cells. In: Russell L.D., Griswold, M.D., editors. *The Sertoli cell*. Clearwater, F.L.: Cache River Press; 1993. pp. 1-37.
 - Van Saun RJ. Effect of nutrition on reproduction on llamas and alpacas. *Theriogenology* 2008; 70, 508-514.
 - Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279, E83-87.
 - Visentin S, Grumolato F, Battista Nardelli G, Di Camillo B, Grisan E, Cosmi E. Early origins of adult diseases: Low birth weight and vascular remodeling. *Arteriosclerosis* 2014; 237, 391 – 399.
 - Walkden-Brown SW, Restall BJ, Norton BW, Scaramuzzi RJ. The "female effect" in Australian cashmere goats: effect of season and quality of diet on the LH and testosterone response of bucks to oestrous does. *J Reprod Fertil* 1994; 100, 521-31.
 - Zambrano E, Guzmán C, Guadalupe L, Rodríguez-González GL, Durand-Carbajal M, Nathanielsz PW 2014. Fetal programming of sexual development and reproductive function. *Molec and Cell Endocrinol* 382, 538-549.
 - Zarazaga LA, Guzmán JL, Domínguez C, Pérez MC, Prieto R. Effect of plane of nutrition on seasonality of reproduction in Spanish Payoya goats. *Anim Reprod Sci* 2005; 87, 253-67.