

Papel del β -caroteno y la vitamina A en la reproducción en el ganado vacuno: revisión

L.A. Quintela, C. Díaz, J.J. Becerra, G. Alonso, S. Gracia, P.G. Herradón

Departamento de Patología Animal. Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Veterinaria. Campus Universitario. 27002 Lugo. España. E-mail: laquiari@lugo.usc.es

Resumen

Ante la sospecha de que la formación de radicales libres en el organismo animal pueda influir negativamente en la reproducción y ser una de las múltiples causas del descenso de la eficacia reproductiva observada en los últimos años en el ganado vacuno lechero, nos hemos propuesto en este artículo hacer una amplia revisión de los posibles efectos beneficiosos sobre la reproducción de dos antioxidantes, la vitamina A y su precursor el β -caroteno, con el fin de valorar sus posibilidades terapéuticas frente a este importante problema. Tras la revisión, podemos concluir que en los procesos reproductivos del animal se generan numerosos radicales libres que pueden dañar las células del aparato reproductor, incluidos los gametos y el embrión, provocando, entre otros, fallos en la maduración del ovocito y en el desarrollo temprano del embrión, que derivan en un fallo reproductivo. Sin embargo, el organismo mantiene, en condiciones normales, un equilibrio entre los radicales libres y los antioxidantes que previene la aparición de estos problemas. Cuando este equilibrio se rompe, consecuencia de bajos niveles de antioxidantes en la dieta, incremento de las demandas por estrés por calor, por elevada producción o por determinados tratamientos que aumentan la actividad de los órganos reproductivos (superovulación), es cuando surgen los problemas y puede ser necesaria la suplementación exógena con antioxidantes.

Palabras clave: Antioxidantes, vaca, reproducción.

Summary

Role of β -carotene and A vitamin in bovine reproduction: a review

Faced with the suspect free radicals formation in animal organism can have a negative influence in bovine reproduction and be one of the multiple causes of dairy cattle reproductive efficiency decrease in last years, in this study we make an extensive literature review about possible good effects of two antioxidants, vitamin A and its precursor β -carotene, on cattle reproduction with the aim of analyse its therapeutic possibilities. In accordance with the study results, we observe that in reproductive processes there is an important free radicals formation that may damage reproductive system cells, including gametes and embryos, it causes some effects like failures in oocyte maturation process and early embryo growth, that move on to a reproductive failure. Nevertheless, under normal conditions, animal organism keeps balance between free radicals and antioxidants. This balance prevents reproductive problems occurrence, therefore when it is broken, as a result of low antioxidants levels in diet, increase on its demand on heat-stress, elevated rate of free radicals production or several treatments that increases reproductive organs activity (superovulation); in all this cases reproductive problems appear and it may be necessary exogenous antioxidants supplementation.

Key words: Antioxidants, cow, reproduction.

Durante los últimos años hay un creciente interés de la comunidad científica en el estudio de la formación de radicales libres, así como sobre aquellas sustancias que tienen funciones antioxidantes, debido a sus potenciales efectos beneficiosos sobre la salud. Tanto la vitamina A como su precursor, el β -caroteno, son sustancias con una marcada acción antioxidante que tienen notables implicaciones en muchas actividades biológicas, tanto en el hombre como en los animales. Es por ello, que hemos realizado una profunda revisión de las posibles repercusiones de estas dos sustancias en la reproducción del ganado vacuno, que nos sirva para valorar las posibilidades terapéuticas de las mismas, con el fin de mejorar la eficacia reproductiva en esta especie.

La vitamina A, es un alcohol poliénico isoprenoide que se conoce también con otros nombres como: retinol, axeroftol, biosterol, vitamina antixerofáltica y vitamina antiinfecciosa. Ya en el siglo XIX se descubrió que la vitamina A era esencial para la vista, pero a lo largo de la historia se ha visto que también es necesaria para el adecuado crecimiento de huesos y músculos, para la integridad de los epitelios, para la adecuada funcionalidad del sistema inmune, para evitar alteraciones genéticas y también para una buena funcionalidad reproductiva (Hemken y Bremel, 1982; Graves-Hoagland et al., 1988; Hurley y Doane, 1989; Ergun y Erdogan, 2002). Su deficiencia se ha asociado con ceguera nocturna, diarreas, neonatos muertos, ciegos, débiles y enfermos, incremento de la incidencia de abortos, retenciones de placenta, y en deficiencias prolongadas, pueden verse afectados los índices reproductivos (Graves-Hoagland et al., 1988; Hurley y Doane, 1989; Weiss, 1998).

El β -caroteno es un pigmento natural, soluble en grasas, producido por plantas y organismos fotosintéticos. Los animales ingieren

los alimentos que contienen el β -caroteno y lo transforman en vitamina A en el hígado (Bendich y Olson, 1989) y en la mucosa del intestino delgado (Ikeda et al., 2005). De todas formas, a pesar de que una parte de su función procede de su transformación en vitamina A, otra parte es directa, ya que no todo se convierte. Por lo tanto, los animales necesitan de ambas sustancias para su correcto funcionamiento vital.

El β -caroteno, es esencial en la síntesis de vitamina A y también influye en la función reproductiva y tiroidea (Puls, 1994; Weiss, 1998). Su deficiencia se manifiesta con un incremento en la duración del estro, retrasos en la ovulación, aumento en la incidencia de abortos y mortalidades embrionarias, disminución de los signos de estro, y un incremento del riesgo de padecer quistes ováricos, retenciones de placenta y metritis (Hemken y Bremel, 1982; Graves-Hoagland et al., 1988; Hurley y Doane, 1989; Puls, 1994; Aksakal et al., 1995).

El animal ingiere con los alimentos el β -caroteno, mientras que la vitamina A, en forma de ésteres de retinol, normalmente es suplementada en el concentrado. Sin embargo no toda la vitamina A y el β -caroteno son absorbidos, ya que una parte se destruye en el rumen (Weiss, 1998). Los ésteres del retinol se hidrolizan en el intestino y se transforman en retinol. Tanto el retinol como el β -caroteno son absorbidos a través de la mucosa intestinal. Una parte del β -caroteno es transformado en las células de la mucosa intestinal en retinal que pasa rápidamente a retinol. El retinol es reesterificado y junto con el β -caroteno no transformado, son empaquetados en los quilomicrones (lipoproteínas sintetizadas en las células epiteliales del intestino y que sirven para el transporte de lípidos en la sangre) y secretado a la sangre vía sistema linfático. Los quilomicrones son transportados por la sangre al hígado en donde se almacenarán

hasta el momento de su degradación. En el hígado, los ésteres del retinol vuelven a hidrolizarse y pasan a retinol, se unen a proteínas transportadoras y se dirigen vía sanguínea a los órganos diana. El β -caroteno, a su vez, es también liberado y pasa a la sangre para ser distribuido por el organismo (Ikeda et al., 2005).

Existen numerosas referencias en la bibliografía que relacionan los niveles de vitamina A y β -caroteno con la función reproductiva. Respecto a la función de la vitamina A en la reproducción, se ha visto que tanto ésta como sus metabolitos intervienen en el crecimiento folicular (Schweigert y Zucker, 1988), en la esteroidogénesis (Graves-Hoagland et al., 1988), en la composición del ambiente oviductal y uterino (Liu et al., 1990; Mackenzie et al., 1997), en la inmunidad (Chew, 1987; Michal et al., 1994), en la maduración del ovocito y en el desarrollo del embrión y el feto (Liu et al., 1993). En cuanto al β -caroteno, numerosos autores postulan su efecto en la función lútea (Ahlsvede y Lothammer, 1978; Chew et al., 1984; Pethes et al., 1985; Graves-Hoagland et al., 1988, 1989; Aslan et al., 1998; Arikani y Rodway, 2001).

De todas formas, la principal función de la vitamina A y el β -caroteno en el organismo, y de la que derivan la mayor parte de sus efectos, es su acción antioxidante. Así, su papel más importante es proteger al organismo de los radicales libres producidos durante el metabolismo oxidativo normal del organismo. Un radical libre es una molécula (orgánica o inorgánica), extremadamente inestable y, por tanto, con gran poder reactivo que actúan alterando a las membranas celulares y atacando el material genético de las células.

Se ha propuesto que el efecto negativo del estrés por calor puede estar mediado por la acción de los radicales libres (Loven, 1988) y

que la actividad antioxidante disminuye con la edad (Rani y Pannerselvam, 2001).

El organismo se ha adaptado para desenvolver un sistema antioxidante que lo proteja. Cuando existe un desbalance entre los radicales libres y los antioxidantes del organismo (glutathion y glutathion peroxidasa, vitamina A y E y β -caroteno, etc.) se produce el denominado estrés oxidativo (Kamiloglu et al., 2005). Este estrés oxidativo compromete la función celular provocando un fallo orgánico. La vitamina A y el β -caroteno, a pesar de actuar en todos los procesos oxidativos del cuerpo, parece que tienen una especial relevancia en aquellos relacionados con la reproducción (Rapoport et al., 1998; Young et al., 1995).

Jozwik et al. (1999) y Guerin et al. (2001), demostraron la existencia de sistemas oxidativos y antioxidativos en tejidos del aparato reproductor de las hembras. Así, Agarwal y Allamaneni (2004) comprobaron que el fluido folicular contiene elevadas concentraciones de antioxidantes para proteger a los ovocitos del daño producido por los radicales libres.

En base a esto, podemos decir que cuando el animal no tiene un nivel suficiente de antioxidantes se producirá un efecto negativo sobre la reproducción. Pero, ¿cuál es el nivel normal de vitamina A y β -caroteno en la vaca? Según Can et al. (1986) y Puls (1994), los niveles normales de vitamina A se encuentran entre los 25 y los 80 $\mu\text{g}/\text{dl}$, mientras que los de β -caroteno entre 300 y 1200 $\mu\text{g}/\text{dl}$; de tal forma que, niveles por debajo de 7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ de vitamina A o de 100 $\mu\text{g}/\text{dl}$ de β -caroteno, supondrían una deficiencia severa y los niveles intermedios una deficiencia leve.

A continuación estudiaremos los efectos sobre la reproducción de la vitamina A y el β -caroteno de forma más detallada.

Efecto sobre las tasas de concepción

Lotthammer (1978) en una extensa revisión propuso que el β -caroteno tenía un efecto específico en la reproducción de la vaca, que no podía ser reemplazado por la adición de vitamina A en la dieta. Además, concluyó que la suplementación con β -caroteno incrementaba las tasas de concepción en novillas, hecho comprobado años más tarde por Ascarelli et al. (1985) y por Iwanska y Strusinska (1997). Por su parte Folman et al. (1983), observaron que la suplementación con β -caroteno en animales con deficiencia (niveles de 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ de β -caroteno en sangre) mejoraba la fertilidad, no observándose efecto aparente cuando sus niveles en sangre superaban los 150 $\mu\text{g}/\text{dl}$. En este sentido Folman et al. (1979), Bindas et al. (1984a), Akordor et al. (1986), Wang et al. (1988) no apreciaron el efecto beneficioso sobre la reproducción de la suplementación con β -caroteno.

En 1985, en Florida, Badinga et al. comprobaron que el estrés por calor reducía de forma considerable las tasas de concepción en vacas de aptitud láctea, reduciéndose de un 40-50% en la época fría, a tan sólo un 10% en la estación calurosa. El estrés por calor provoca un incremento de la mortalidad embrionaria (Putney et al., 1989; Ealy et al., 1993), una reducción de la intensidad de los síntomas de celo (Gangwar et al., 1965; Abilay et al., 1975), así como una disminución del porcentaje de vacas detectadas en celo (Thatcher y Collier, 1986).

Dado que existen evidencias de que el estrés por calor influye en la reproducción como consecuencia de la formación de radicales libres (Loven, 1988) y/o por una reducción de la actividad de los sistemas antioxidantes del organismo (Arechiga et al., 1995), una de las estrategias planteadas para evitar sus efectos adversos, ha sido la suplementación de los animales con antioxidantes (Ealy et al., 1992; Arechiga et al., 1994 y 1995).

El período de suplementación del β -caroteno puede influir en la respuesta al estrés por calor, Arechiga et al. (1998b) observaron que un periodo largo de suplementación evitaba los efectos negativos del estrés por calor. Sin embargo, cuando la suplementación se realizaba durante un período más corto (Ealy et al., 1994), no se apreciaron efectos positivos.

Efecto sobre el cuerpo lúteo

Numerosos autores postulan el efecto del β -caroteno en la función lútea, debido a que se han encontrado concentraciones superiores de esta provitamina en el cuerpo lúteo, entre 2 y 5 veces más, que las observadas en otros tejidos orgánicos (Ahlsvede y Lothammer, 1978; Chew et al., 1984; Pethes et al., 1985; Graves-Hoaglad et al., 1988, 1989; Aslan et al., 1998; Arian y Rodway, 2001). Ganguly et al. (1980), Talavera y Chew (1988) y Weng et al. (2000), observaron que la adición de retinol, ácido retinoico y β -caroteno al medio, estimulaba la secreción de progesterona por parte de las células luteales porcinas.

Conocer los niveles de los compuestos antioxidantes durante el desarrollo del cuerpo lúteo es importante. Rapoport et al. (1998) observaron que los niveles plasmáticos de progesterona se incrementaban hasta el día 16 del ciclo, disminuyendo rápidamente durante la regresión del cuerpo lúteo. La actividad de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa y la catalasa, mostraban perfiles similares a la progesterona en plasma, incrementándose 6-8 veces entre los días 6 y 16 del ciclo estral y decreciendo durante la regresión del cuerpo lúteo. El β -caroteno, mostró una correlación con el nivel de progesterona en plasma. De tal forma que, la concentración de β -caroteno aumentaba aproximadamente 6 veces entre el día 6 y 16, descendiendo con

la involución del cuerpo lúteo. Los niveles β -tocoferol, por su parte, se triplicaban entre los días 6 y 9, produciéndose a partir de ese momento un rápido descenso. En el pico de la esteroidogénesis, a mitad de la fase luteal, el β -tocoferol disminuía y el β -caroteno aumentaba. De tal forma que, la correlación existente entre los niveles de algunos compuestos y las enzimas antioxidantes, con los niveles de progesterona, indicaban que el mecanismo antioxidante se activaba con la esteroidogénesis, debido a la formación de radicales libres en el cuerpo lúteo.

Haliloglu et al. (2002) observaron que los niveles de caroteno y vitamina A en el organismo variaba en función del momento del ciclo estral en que se encontraba el animal. La vitamina A aumentaba en el plasma durante las fases de proestro y estro, comprobándose la existencia de una correlación negativa entre el diámetro del cuerpo lúteo y los niveles de vitamina A. Los niveles de β -caroteno en plasma, fluido folicular y cuerpo lúteo se incrementaban durante el diestro y la gestación, lo que sugiere que el caroteno juega un papel importante en la regulación de la función luteal. Existe una correlación positiva y significativa entre los niveles de caroteno en el cuerpo lúteo, el diámetro del mismo y la concentración de progesterona (Pethes et al., 1985; Graves-Hoaglad et al., 1988; Talavera y Chew, 1988; Haliloglu et al., 2002). Además se debe anotar que el β -caroteno favorece la formación de gap-junctions (Bertram y Bortkiewicz, 1995; Stahl et al., 1997) que juegan un importante papel en la coordinación de la función de las células luteales (Bilska et al., 1996).

Efecto en el desarrollo folicular y la síntesis de 17 β -estradiol

Schweigert y Zucker (1988) observaron la existencia de una correlación entre la con-

centración de vitamina A, existente en el fluido folicular, y los niveles de 17 β -estradiol, comprobando que los niveles de esta vitamina en los folículos dominantes eran notablemente mayores que los encontrados en folículos con atresia. También describieron que los folículos dominantes tenían aumentada la ruta de transformación del β -caroteno en vitamina A (Scweigert et al., 2003).

Otro indicio de que el β -caroteno puede influir en la funcionalidad del folículo lo aporta el estudio de Kawashima et al. (2008) en el que se demuestra que las vacas con retraso en el reinicio de la actividad ovárica postparto presentan niveles de β -caroteno inferiores en el preparto respecto a las que reinician la actividad ovárica postparto más rápido.

En definitiva, la vitamina A (procedente del β -caroteno), presente en el fluido folicular, influye en la producción de 17- β -estradiol, mejorando, probablemente, la calidad del folículo, aumentando los síntomas de celo, reduciendo el riesgo de alteraciones en la ovulación (ovulación retrasada, anovulación) y afectando a la calidad del ovocito.

Efecto en la mortalidad embrionaria

Uno de los factores que se postula como causa de mortalidad embrionaria en la vaca, es la baja concentración de progesterona en las primeras etapas del desarrollo embrionario. Como consecuencia, el crecimiento del embrión es más lento de lo normal, de tal forma que en el momento del reconocimiento materno de la gestación no es capaz, todavía, de producir suficientes cantidades de interferón- β y, por lo tanto, no se bloquea la lisis del cuerpo lúteo y el animal sale en celo muriéndose el embrión (Wathes et al., 2003).

La suplementación con β -caroteno y/o vitamina A mejora la supervivencia embrionaria

en especies multiovulatorias: raton (Chew y Archer, 1983; Elmarimi et al., 1990), rata (Takahashi et al., 1975), conejo (Besenfelder et al., 1993) y cerdo (Brief y Chew, 1985; Coffey y Britt, 1993).

Además de la estimulación de la producción de progesterona, mencionada anteriormente, se ha observado que el β -caroteno aumenta la secreción intrauterina de factores importantes para el desarrollo inicial del embrión (Clawitter et al., 1990; Harney et al., 1990). Es bien sabido que, el ambiente uterino influye en el desarrollo inicial del embrión, de forma que, alteraciones en el mismo pueden causar su muerte y el retorno al celo de la vaca (Wathes et al., 2003).

Por último, el estrés oxidativo es una posible causa de mortalidad embrionaria. El metabolismo embrionario produce radicales libres que pueden retardar o bloquear el desarrollo del embrión, por lo que estas sustancias pueden tener un efecto beneficioso (Guérin et al., 2001).

Efecto en vacas superovuladas

Sales et al. (2007), observaron en vacas superovuladas que el estrés oxidativo que provocaba la estereidogénesis era muy elevado, por lo que se incrementarían las necesidades de estas sustancias antioxidantes. La afirmación se basaba en los hallazgos de Shaw et al. (1995) que encontraron un mayor número de embriones de alta calidad cuando se administraba vitamina A al comienzo del tratamiento superovulatorio. Este efecto favorable sobre la calidad de los embriones también fue descrita por Eberhardt et al. (1999) en ganado ovino.

Sin embargo, este beneficioso efecto no fue descrito en novillas, lo que podría ser debido a que al aumentar la edad disminuye la actividad antioxidante y se incrementa el daño

celular, por lo que tendría un efecto más positivo emplear estos productos en los animales de más edad (Rani y Pannerselvam, 2001).

Ikeda et al. (2005) llegaron a la conclusión de que la acción se produce a nivel de la maduración del citoplasma del ovocito, ya que no se incrementan ni el número de ovulaciones, ni de embriones recogidos, pero sí mejora la calidad de estos.

Por último, destacar que existen algunos estudios en los que no se ha podido demostrar una influencia de los niveles de β -caroteno en sangre sobre el número de embriones transferibles obtenidos tras la superovulación (Chorfi et al., 2007).

Efecto en fecundación in vitro

Las células de los mamíferos, incluyendo el ovocito y el embrión temprano, poseen mecanismos para protegerse del daño producido por los radicales libres, manteniendo un equilibrio en las reacciones de oxidación/reducción. Cuando se realiza la fecundación *in vitro* los ovocitos y embriones son extraídos de ese medio protector y, por lo tanto, son más susceptibles al estrés oxidativo (Guérin et al., 2001). Prueba de esto es que la adición de antioxidantes al medio de cultivo de ovocitos o de embriones, beneficia la supervivencia *in vitro* en una gran variedad de especies (Duque et al., 2002; Lawrence et al., 2004; Livingston et al., 2004).

Otros efectos

Retención de placenta

El potencial efecto de la vitamina A y del β -caroteno sobre la retención de placenta ha sido objeto de varios estudios con resulta-

dos contradictorios. Así Ishak et al. (1983), no encontraron diferencias en los niveles de vitamina A y β -caroteno entre vacas con y sin retención de placenta. Por contra, Muller y Owens (1974), Inaba et al., 1986; y más recientemente Akar y Gazioglu (2006) observaron que las vacas con retención de placenta presentaban niveles más bajos de vitamina A y de β -caroteno.

En 1994 Michal et al. realizaron una experiencia consistente en suplementar las vacas con β -caroteno antes del parto, comprobando que se producía una disminución en la incidencia de retenciones de placenta y endometritis. Estos autores apuntaron el efecto beneficioso del β -caroteno sobre los mecanismos de defensa, potenciando la proliferación de linfocitos y la función fagocítica, lo que favorecería la expulsión de la placenta.

Producción láctea

Numerosos autores han observado que la suplementación con β -caroteno, independientemente del tiempo y de la época del año, aumentaba la producción láctea (Bindas et al., 1984b; Ascarelli et al., 1985; Bonomi et al., 1994; Arechiga et al., 1998a; Chawla y Kaur, 2004). Sin embargo, hemos encontrado en la bibliografía estudios en los que no se pudo comprobar este efecto (Bindas et al., 1984b; Rakes et al., 1985; Akordor et al., 1986), e incluso artículos que describen un efecto adverso del β -caroteno sobre la producción láctea (Folman et al., 1987). Estas discrepancias pueden ser debidas a variaciones en el número de animales, tipo y duración de la suplementación, contenido de β -caroteno y otros antioxidantes en la dieta de los animales, ambiente, y manejo.

El efecto beneficioso podría ser debido al incremento del estatus antioxidante de la glándula mamaria que favorecería el mantenimiento de la función de las células del epitelio alveolar (Arechiga et al., 1998a).

Sistema inmune

Uno de los primeros indicios de un posible efecto de la vitamina A o el β -caroteno sobre el sistema inmune fue descrito por Clausen en 1931 quien, examinando niños con infecciones respiratorias, comprobó que la suplementación de la dieta con carotenoides reducía el número y la severidad de las infecciones.

A partir de ese momento se comenzó a investigar la posibilidad de que el β -caroteno y la vitamina A tuvieran alguna influencia sobre el funcionamiento del sistema inmune. Chew y Johnston en 1985 vieron que la suplementación con β -caroteno reducía el número de células somáticas durante la lactación, mientras que Dahlquist y Chew (1985) describieron una menor incidencia de nuevas infecciones intramamarias al principio del periodo seco. Más tarde, diferentes estudios *in vitro* (Daniel et al., 1991a y b) e *in vivo* (Alexander et al., 1985; Benedich y Shapiro, 1986; Prabhala et al., 1989) corroboraron que el tratamiento con β -caroteno mejoraba las defensas, aumentando la actividad y el número de células del sistema inmune. En este sentido, Michal et al. (1994) comprobaron que la suplementación con β -caroteno o vitamina A en el periodo preparto incrementaba la proliferación de linfocitos y reducía la incidencia de retenciones de placenta y metritis. En un estudio reciente de Kawashima et al. (2008) comprobaron que los animales con niveles bajos de β -caroteno en preparto mostraban una reducción en la funcionalidad de su sistema inmune. También, en un estudio reciente Chawla y Kaur (2004), suplementando a los animales con vitamina E, sola o con β -caroteno, encontraron una menor incidencia de mastitis, tanto clínicas como subclínicas.

La suplementación con β -caroteno y/o vitamina A ó E, por lo tanto, puede incrementar la producción láctea en determinadas circunstancias y reducir la incidencia de algu-

nas patologías tales como mamitis, retenciones de placenta y metritis.

Conclusiones

La suplementación con β -caroteno y/o vitamina A en animales que presentan deficiencias ($< 300 \mu\text{g/dl}$ de β -caroteno y $<$ de $25 \mu\text{g/dl}$ de vitamina A), tiene, probablemente, un efecto beneficioso sobre la reproducción en el ganado vacuno. Este efecto es debido, en gran medida, a su poder antioxidante, lo que incrementa la eficiencia reproductiva como consecuencia de: 1) una mejor detección del celo, debido a una mayor producción de 17β -estradiol, 2) una disminución de las alteraciones de la ovulación, mejorando la calidad de los folículos, 3) una reducción de la mortalidad embrionaria, al producirse un incremento de la producción de progesterona, una mejora del ambiente uterino y un efecto beneficioso sobre el desarrollo embrionario, 4) una reducción de los efectos negativos del estrés por calor, ya que éste está mediado por la formación de radicales libres, 5) una reducción de la incidencia de patologías postparto como son, la retención de placenta, la metritis y la mamitis, debido al efecto estimulante del sistema inmune y 6) un incremento de la producción láctea, mediante un efecto protector de las células del epitelio alveolar.

Bibliografía

- Abilay TA, Johnson HD, Madan M, 1975. Influence of environmental heat on peripheral plasma progesterone and cortisol during the bovine estrous cycle. *J. Dairy Sci.* 58: 1836-1840.
- Agarwall A, Allamaneni SSR, 2004. Oxidants and antioxidants in human fertility. *Middle East Fertil. Soc.* 9: 187-197.

- Ahlsvede L, Lotthammer KH, 1978. Untersuchungen über eine spezifische, Vitamin A-unabhängige Wirkung des β -Carotins auf die Fertilität des Rindes. 5. Mitt. Organuntersuchungen-Gewichts und Gehaltsbestimmungen. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 85: 7-12.
- Akar Y, Gazioglu A, 2006. Relationship between vitamin A and β -carotene levels during the postpartum period and fertility parameters in cows with and without retained placenta. *Bull. Vet. Inst. Pullawy.* 50: 93-96.
- Akordor FY, Stone JB, Walton JS, Leslie KE, Buchanan-Smith J.G, 1986. Reproductive performance of lactating Holstein cows fed supplemental β -carotene. *J. Dairy Sci.* 69: 2173-2178.
- Aksakal M, Karakilcik AZ, Kalkan C, 1990. The effects of breed, age, season, pregnancy and lactation on plasma β -carotene and vitamin E values of cows and heifers. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 14: 320-333.
- Aksakal M, Karakilcik AZ, Kalkan C, Cay M, Naziroglu M, 1995. Levels of β -carotene and vitamin E at various stages of reproductivity in cows. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 19: 59-64.
- Alexander M, Newmark H, Miller RG, 1985. Oral beta-carotene can increase the number of OKT4+ cells in human blood. *Immunol. Lett.* 9: 221-224.
- Arechiga CF, Ealy AD, Hansen PJ, 1994. Efficacy of vitamin E and glutathione for thermotolerance of murine morulae. *Theriogenology.* 41: 1545-1553.
- Arechiga CF, Ealy AD, Hansen PJ, 1995. Evidence that glutathione is involved in thermotolerance of preimplantation murine embryos. *Biol. Reprod.* 52: 1296-1301.
- Arechiga CF, Staples CR, McDowell LR, Hansen PJ, 1998a. Effects of timed insemination and supplemental β -carotene on reproduction and milk yield of dairy cows under heat stress. *J. Dairy Sci.* 81: 390-402.
- Arechiga CF, Vazquez-Flores S, Ortiz O, Hernandez-Ceron J, Porras A, McDowell LR, Hansen PJ, 1998b. Effect of injection of beta-carotene or vitamin E and selenium on fertility of lactating dairy cows. *Theriogenology.* 50: 65-76.

- Arikan S, Rodway RG, 2001. Seasonal variation in bovine luteal concentrations of β -carotene. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 25: 165-168.
- Ascarelli I, Edelman Z, Rosenberg M, Folman Y, 1985. Effect of dietary carotenoids on fertility of high-yielding dairy cows. *Anim. Prod.* 40: 195-207.
- Aslan S, Handler J, Arbeiter K, 1998. Frühgravidität und embryonale bzw. Frühfetale Mortalität bei der Kuh-gelbkörperdynamik, progesteron-, vitamin E-, vitamin B12-, β -carotin- und folsäurekonzentrationen im peripheren Blut. *Wien. Tierärztl. Mschr.* 85: 141-147.
- Badinga LR, Collier RJ, Thatcher WW, Wilcox CJ, 1985. Effect of climatic and management factors on conception rate of dairy cattle in subtropical environments. *J. Dairy Sci.* 68: 78-85.
- Bendich A, Olson JA, 1989. Biological actions of carotenoids. *FASEB J.* 3: 1927-1932.
- Bendich A, Shapiro SS, 1986. Effect of β -carotene and canthaxanthin of the immune response of the rat. *J. Nutr.* 116: 2254-2262.
- Bertram JS, Bortkiewicz H, 1995. Dietary carotenoids inhibit neoplastic transformation and modulate gene expression in mouse and human cells. *Am. J. Clin. Nutr.* 62: 1327-1336.
- Besenfelder U, Solti L, Seregi J, Brem G, 1993. Influence of beta-carotene on fertility in rabbits when using embryo transfer programs. *Theriogenology.* 39: 1093-1109.
- Bilaska ATG, Reynolds LP, Kirsch JD, Redmer DA, 1996. Gap junctional intercellular communication of bovine luteal cells from several stages of the estrous cycle: effects of cyclic adenosine 3,5-monophosphate. *Biol. Reprod.* 54: 538-545.
- Bindas EM, Gwazdauskas FC, Aiello RJ, Herbein JH, McGilliard ML, Polan CE, 1984a. Reproductive and metabolic characteristics of dairy cattle supplemented with beta-carotene. *J. Dairy Sci.* 67: 1249-1255.
- Bindas EM, Gwazdauskas FC, McGilliard ML, Polan CE, 1984b. Progesterone responses to human chorionic gonadotropin in dairy cattle supplemented with β -carotene. *J. Dairy Sci.* 67: 2978-2985.
- Bonomi A, Quarantelli A, Sabbioni A, Superchi P, 1994. L'integrazione delle razioni per le bovine da latte con β -carotene in forma rumino-protetta. Effetti sull'efficienza produttiva e riproduttiva: contributo sperimentale. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment.* 23: 233-249.
- Brief S, Chew BP, 1985. Effects of vitamin A and beta-carotene on reproductive performance in gilts. *J. Anim. Sci.* 60: 998-1004.
- Can R, Yilmaz K, Gul Y, 1986. Une recherche sur les quantités de beta-carotene et de vitamine A plasmatiques chez les vaches infertiles. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 10: 18-23.
- Chawla R, Kaur H, 2004. Plasma antioxidant vitamin status of periparturient cows supplemented with α -tocopherol and β -carotene. *Anim. Feed Sci. Technol.* 114: 279-285.
- Chew BP, 1987. Immune function: relationship of nutrition and disease control. Vitamin A and beta-carotene on host defense. *J. Dairy Sci.* 70: 2732-2743.
- Chew BP, Archer RG, 1983. Comparative role of vitamin A and β -carotene on reproduction and neonate survival in rats. *Theriogenology.* 20: 459-472.
- Chew BP, Holpuch DM, O'Fallon JV, 1984. Vitamin A and β -carotene in bovine and porcine plasma, liver corpora lutea, and follicular fluid. *J. Dairy Sci.* 67: 1316-1322.
- Chew BP, Johnston LA, 1985. Effects of supplemental vitamin A and β -carotene on mastitis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 68 (Suppl. 1): 191 (Abstr).
- Chorfi Y, Lanevski A, Dupras R, Girard V, Tremblay A, 2007. Serum biochemical parameters and embryo production during superovulatory treatment in dairy cattle. *Res. Vet. Sci.* 83: 318-321.
- Clausen SW, 1931. Carotenemia and resistance to infection. *Transactions of American Pediatric Society.* 43: 27-30.
- Clawitter J, Trout WE, Burke MG, Araghi S, Roberts RM, 1990. A novel family of progesterone-induced, retinol-binding proteins from uterine secretions of the pig. *J. Biol. Chem.* 265: 3248-3255.

- Coffey MT, Britt JH, 1993. Enhancement of sow reproductive performance by beta-carotene or vitamin A. *J. Anim. Sci.* 71: 1198-1202.
- Dahlquist SP, Chew BP, 1985. Effects of vitamin A and β -carotene on mastitis in dairy cows during the early dry period. *J. Dairy Sci.* 69 (Suppl. 1): 119. Abstr.
- Daniel L, Chew BP, Tanaka TS, Tjoelker LW, 1991. β -Carotene and vitamin A effects on bovine phagocyte function *in vitro* during the peripartum period. *J. Dairy Sci.* 74: 124-128.
- Daniel L, Chew BP, Tanaka TS, Tjoelker LW, 1991. *In vitro* effects of β -carotene and vitamin A on peripartum bovine peripheral blood mononuclear cell proliferation. *J. Dairy Sci.* 74: 911-915.
- Duque P, Díez C, Royo L, Lorenzo PL, Carneiro G, Hidalgo CO, Facal N, Gómez E, 2002. Enhancement of developmental capacity of meiotically inhibited bovine oocytes by retinoic acid. *Hum. Reprod.* 17: 2706-2714.
- Ealy AD, Arechiga CF, Bray DR, Risco CA, Hansen PJ, 1994. Effectiveness of short-term cooling and vitamin E for alleviation of infertility induced by heat stress in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 77: 3601-3607.
- Ealy AD, Drost M, Barros CM, Hansen PJ, 1992. Thermoprotection of preimplantation bovine embryos from heat shock by glutathione and taurine. *Cell Biol. Int. Rep.* 16: 125-131.
- Ealy AD, Drost M, Hansen PJ, 1993. Developmental changes in embryonic resistance to adverse effects of maternal heat stress in cows. *J. Dairy Sci.* 76: 2899-2905.
- Eberhardt DM, Will WA, Godkin JD, 1999. Retinol administration to superovulated ewes improves *in vitro* embryonic viability. *Biol. Reprod.* 60: 1483-1487.
- Elmarimi AA, Ildas JS, Ven E, Imrik P, 1990. Effect of vitamin A supplementation on mice embryo production and viability. *Reprod. Dom. Anim.* 25: 247-248.
- Ergun Y, Erdogan Z, 2002. The effect of feeding on fertility in dairy cows. II: vitamin, mineral and fertility relationship. *Bultendif.* 18: 13-17.
- Folman Y, Ascarelli I, Herz Z, Rosenberg M, Davidson M, Halevi A, 1979. Fertility of dairy heifers given a commercial diet free of beta-carotene. *Br. J. Nutr.* 41: 353-359.
- Folman Y, Ascarelli I, Kraus D, Barash H, 1987. Adverse effect of beta-carotene in diet on fertility of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 70: 357-366.
- Folman Y, Rosenberg M, Ascarelli I, Kaim M, Herz Z, 1983. The effect of dietary and climatic factors on fertility, and on plasma progesterone and oestradiol-17 beta levels in dairy cows. *J. Steroid Biochem.* 19: 863-868.
- Ganguly J, Rao MRS, Murthy SK, Sarada K, 1980. Systemic mode of action of vitamin A. *Vitam. Horm.* 38: 1-54.
- Gangwar PC, Branton C, Evans DL, 1965. Reproductive and physiological responses of Holstein heifers to controlled and natural climatic conditions. *J. Dairy Sci.* 48: 222-227.
- Graves-Hoagland RL, Hoagland TA, Woody CO, 1988. Effect of beta-carotene and vitamin A on progesterone production by bovine luteal cells. *J. Dairy Sci.* 71: 1058-1062.
- Graves-Hoagland RL, Hoagland TA, Woody CO, 1989. Relationship of plasma β -carotene and vitamin A to postpartum cattle. *J. Dairy Sci.* 72: 1854-1858.
- Guerin P, Mouatassim S, Menezo Y, 2001. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Hum. Reprod. Update.* 7: 175-189.
- Haliloglu S, Baspinar N, Sepek B, Erdem H, Bulut Z, 2002. Vitamin A and betacarotene levels in plasma, corpus luteum and follicular fluid of cyclic and pregnant cattle. *Reprod. Domestic Anim.* 37: 96-99.
- Harney JP, Mirando MA, Smith LC, Bazer FW, 1990. Retinol-binding protein: a major secretory product of the pig conceptus. *Biol. Reprod.* 42: 523-532.
- Hemken RW, Bremel DH, 1982. Possible role of beta-carotene in improving fertility in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 65: 1069-1073.

- Hurley WL, Doane RM, 1989. Recent developments in the roles of vitamins and minerals in reproduction. *J. Dairy Sci.* 72: 784-804.
- Ikeda S, Kitagawa M, Imai H, Yamada M, 2005. The roles of Vitamin A for cytoplasmic maturation of bovine oocytes. *J. Reprod. Dev.* 51: 23-35.
- Inaba T, Inoue A, Shimizu R, Nakano Y, Mori J, 1986. Plasma concentrations of progesterone, estrogens, vitamin A and β -carotene in cows retaining fetal membranes. *Jap. J. Vet. Sci.* 48: 505-508.
- Ishak MA, Larson LL, Owen FG, Lowry SR, Erickson ED, 1983. Effects of selenium, vitamins, and ration fiber on placental retention and performance of dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 66: 1832-1840.
- Iwanska S, Strusinska D, 1997. The effect of beta-carotene and vitamins A, D3 and E on some reproductive parameters in cows. *Acta Vet. Hung.* 45: 95-107.
- Jozwik M, Wolczynski S, Szamatowicz M, 1999. Oxidative stress markers in preovulatory follicular fluid in humans. *Mol. Hum. Reprod.* 5: 409-413.
- Kamiloglu NN, Beytute, Gürbulak K, Ogun M, 2005. Effects of vitamin A and β -carotene injection on levels of vitamin E and on glutathione peroxidase activity in pregnant tuj sheep. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 29: 1033-1038.
- Kawashima C, Kida K, Schweigert FJ, Miyamoto A, 2008. Relationship between plasma β -carotene concentrations during the peripartum period and ovulation in the first follicular wave postpartum in dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* doi: 10.1016/j.anireprosci.2008.02.008.
- Lawrence JL, Payton RR, Godkin JD, Saxton AM, Schrick FN, Edwards JL, 2004. Retinol improves development of bovine oocytes compromised by heat stress during maturation. *J. Dairy Sci.* 87: 2449-2454.
- Liu KH, Baumbach GA, Gillevet PM, Godkin JD, 1990. Purification and characterization of bovine placental retinol-binding protein. *Endocrinology.* 127: 2696-2704.
- Liu KH, Dore JJ Jr, Roberts MP, Krishnan R, Hopkins FF, Godkin JD, 1993. Expression and cellular localization of retinol-binding protein messenger ribonucleic acid in bovine blastocysts and extraembryonic membranes. *Biol. Reprod.* 49: 393-400.
- Livingston T, Eberhardt D, Edwards JL, Godkin J, 2004. Retinol improves bovine embryonic development *in vitro*. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2: 83.
- Lothammer KH, 1978. Importance and role of beta-carotene for bovine fertility. In: HOFFMAN F, ed.). Importance of beta-carotene for bovine fertility Roche Symposium, Roche, London, UK, pp. 5-44.
- Loven DP, 1988. A role for reduce oxygen species in heat-Induce cell killing and the induction thermotolerance. *Med. Hypotheses.* 26: 39-50.
- Mackenzie SH, Roberts MP, Liu KH, Dore JJ, Godkin JD, 1997. Bovine endometrial retinol-binding protein secretion, messenger ribonucleic acid expression, and cellular localization during the estrous cycle and early pregnancy. *Biol. Reprod.* 57: 1445-1450.
- Michal JJ, Heirman LR, Wong TS, Chew BP, Frigg M, Volker L, 1994. Modulatory effects of dietary beta-carotene on blood and mammary leukocyte function in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 77: 1408-1421.
- Muller LD, Owens MJ, 1974. Factors associated with the incidence of retained placentas. *J. Dairy Sci.* 57: 725-728.
- Pethes G, Horvath E, Kulcsar M, Huszenicza G, Somorjai G, Varga B, Haraszti J, 1985. *In vitro* progesterone production of corpus luteum cells of cows fed low and high levels of beta-carotene. *Zbl. Vet. Med.* 32: 289-296.
- Prabhala RH, Maxey V, Hicks MJ, Watson RR, 1989. Enhancement of the expression of activation markers on human peripheral blood mononuclear cells by *in vitro* culture with retinoids and carotenoids. *J. Leukocyte Biol.* 45: 249-254.
- Puls R, 1994. Serum vitamin levels. In: Vitamin levels in animal health. Edited by PULS R.,

- Canada, Sherpa International Publishing House. Pp. 11-33.
- Putney DJ, Mullins S, Thatcher WW, Drost M, Gross TS, 1989. Embryonic development in superovulated dairy cattle exposed to elevated ambient temperatures between the onset of estrus and insemination. *Anim. Reprod. Sci.* 19: 37-51.
- Rakes AH, Owens MP, Britt JH, Whitlow LW, 1985. Effects of adding beta-carotene to rations of lactating cows consuming different forages. *J. Dairy Sci.* 68: 1732-1737.
- Rani PJA, Panneerselvam C, 2001. Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp. Geront.* 36: 1713-1726.
- Rapoport R, Sklan D, Wolfensen D, Shaham-Albalancy A, Hanukoglu I, 1998. Antioxidant capacity is correlated with steroidogenic status of the corpus luteum during the bovine estrous cycle. *Biochim. Biophys. Acta.* 1380: 133-140.
- Sales JNS, Dias LMK, Viveiros ATM, Pereira M.N., Souza JC, 2007. Embryo production and quality of holstein heifers and cows supplemented with β -carotene and tocopherol. *Anim. Reprod. Sci.* doi:10.1016/j.anireprosci.2007.04.001.
- Schweigert FJ, Steinhagen B, Raila J, Siemann A, Peet D, Buscher U, 2003. Concentrations of carotenoids, retinol and α -tocopherol in plasma and follicular fluid of women undergoing IVF. *Human Reproduction.* 18: 1259-1264.
- Schweigert FJ, Wierich M, Rambeck WA, Zucker H, 1988. Carotene cleavage activity in bovine ovarian follicles. *Theriogenology.* 30: 923-930.
- Schweigert FJ, Zucker H, 1988. Concentrations of vitamin A, beta-carotene and vitamin E in individual bovine follicles of different quality. *J. Reprod. Fertil.* 82: 575-579.
- Shaw DW, Farin PW, Washburn SP, Britt JH, 1995. Effect of retinol palmitate on ovulation rate and embryo quality in superovulated cattle. *Theriogenology.* 44: 51-58.
- Stahl W, Nicolai S, Briviba K, Hanusch M, Broszeit G, Peters M, Martin HD, Sies H, 1997. Biological activities of natural and synthetic carotenoids: induction of gap junctional communication and singlet oxygen quenching. *Carcinogenesis.* 18: 89-92.
- Takahashi YI, Smith JE, Winick M, Goodmans DS, 1975. Vitamin A deficiency and fetal growth and development in the rat. *J. Nutr.* 105: 1299-1310.
- Talavera F, Chew BP, 1988. Comparative role of retinol, retinoic acid and β -carotene on progesterone secretion by pig corpus luteum *in vitro*. *J. Reprod. Fertil.* 82: 611-615.
- Thatcher WW, Collier RJ, 1986. Effects of climate in reproduction. Pages 301-309. in *Current Therapy in Theriogenology 2*. MORROW D.A., ed. SAUNDERS W.B. Co. Philadelphia. PA.
- Wang JY, Owen FG, Larson LL, 1988. Effect of beta-carotene supplementation on reproductive performance of lactating Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 71: 181-186.
- Wathes DC, Taylor VJ, Cheng Z, Mann GE, 2003. Follicle growth, corpus luteum function and their effects on embryo development in postpartum dairy cows. *Society for Reproduction and Fertility. Reproduction Suppl.* 61, 219-237.
- Weiss WP, 1998. Requirements of fat-soluble vitamins for dairy cow: a review. *J. Dairy Sci.* 81: 2493-2501.
- Weng BC, Chew BP, Wong TS, Park JS, Kim HW, Lepine AJ, 2000. β -carotene uptake and changes in ovarian steroids and uterine proteins during the estrous cycle in the canine. *J. Anim. Sci.* 78: 1284-1290.
- Young FM, Luderer WB, Rodgers RJ, 1995. The antioxidant β -carotene prevents covalent cross-linking between cholesterol side-chain cleavage cytochrome P450 and its electron donor adrenodoxin in bovine luteal cells. *Mol. Cel. Endocrinol.* 109: 113-118.

(Aceptado para publicación el 18 de junio de 2008)