



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA CHAPINGO
Unidad Regional Universitaria de Zonas Áridas

Coordinación de Posgrado

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE BETACAROTENO SOBRE EL INICIO DE LA PUBERTAD EN CABRAS: NIVELES SÉRICOS DE GLUCOSA Y COLESTEROL

Tesis

QUE COMO REQUISITO
PARA OBTENER EL GRADO DE:

**Maestro en Ciencias en Recursos Naturales y
Medio Ambiente en Zonas Áridas**



DIRECCIÓN GENERAL ACADÉMICA
DEPTO. DE SERVICIOS ESCOLARES
OFICINA DE EXÁMENES PROFESIONALES

Presenta:

Pacheco Álvarez Pedro



Bermejillo, Durango, México, Mayo, 2012



La presente tesis con título “EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE BETACAROTENO SOBRE EL INICIO DE LA PUBERTAD EN CABRAS: NIVELES SÉRICOS DE GLUCOSA Y COLESTEROL” fue realizada por PEDRO PACHECO ÁLVAREZ bajo la dirección del Comité Asesor, aprobada y aceptada como requisito para obtener el grado de:

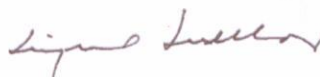
**Maestro en Ciencias en Recursos Naturales
y Medio Ambiente en Zonas Áridas**

Director



Dr. Cesar A. Meza Herrera
Universidad Autónoma Chapingo, URUZA, México.

Asesor



Dr. Miguel Mellado Bosque
Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro. México.

Asesor



Dr. Francisco Gerardo Véliz Deras
Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro. México.

Asesor



Dr. Luis Ángel Zarazaga Garcés
Universidad de Huelva, Campus La Rábida, Huelva, España.

Asesor



Dr. Nicolás López Villalobos
Massey University, Nueva Zelandia



Massey University
COLLEGE OF SCIENCES

INSTITUTE OF VETERINARY,
ANIMAL AND BIOMEDICAL
SCIENCES
Private Bag 11 222
Palmerston North
New Zealand
T 64 6 350 4525
F 64 6 350 5636
www.massey.ac.nz

Palmerston North, 9 Mar 2012

Dr. Cesar A. Meza Herrera
Graduate Program-UACH-URUZA
Universidad Autonoma Chapingo
Unidad Regional Universitaria de Zonas Aridas
Bermejillo, Durango, Mexico. 35230

I have reviewed the thesis "Efecto de la suplementación de β -caroteno sobre el inicio de la pubertad en cabras: Niveles séricos de glucosa y colesterol" presented as the requirement for "Maestro en Ciencias de Recursos Naturales y Medio Ambiente en Zonas Aridas" by Pedro Pacheco-Alvarez. The assessment of the thesis is the following.

- The thesis is well written with an excellent presentation.
- The quality of research is of high standard.
- The review of literature is well presented in a logic way, it is rich of references proving a good frame work for this research.
- The description of the experimental design, animals and measurements is clear and concise. The number of animals is limited to detect true treatment effects and this should be pointed out in the discussion section.
- The description of the statistical analysis is clear. The linear model to analyse continuous variables (eg, live weight) and repeated measures on the same animal should include animal as a random effect and account for the autocorrelation between measures. For a future experiment similar to the present study, binomial variables (eg, pregnant or no pregnant) can be analysed using logistic regression to adjust for class and continuous variables. More animals per treatment are required.
- The presentation of the results is excellent.
- The discussion links very well the present results with other results already published. The conclusion is the study is in accord to the results obtained.
- The list of references is well presented.
- Few corrections are indicated in the text of the document.

Based on this assessment I recommend this thesis to be accepted as a requirement for the Master degree. A publication in a scientific journal can be sought in the near future.

Yours sincerely

Dr. Nicolás López-Villalobos
Associate Professor in Animal Breeding and Genetics
Institute of Veterinary, Animal and Biomedical Sciences
Massey University
Private Bag 11222
Palmerston North
New Zealand
Tel +64 (6) 356 9099 Ext 7781
e-mail N.Lopez-Villalobos@massey.ac.nz



Universidad
de Huelva

DEPARTAMENTO DE
CIENCIAS AGROFORESTALES

miércoles, 07 de marzo de 2012.

D. Luis Ángel Zarazaga Garcés profesor Titular de Universidad del Área de Producción Animal del Departamento de Ciencias Agroforestales de la Universidad de Huelva

INFORMA

Que la memoria de Tesis titulada **"EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE BETACAROTENO SOBRE EL INICIO DE LA PUBERTAD: NIVELES SÉRICOS DE GLUCOSA Y COLESTEROL"** presentada por D. Pedro Pacheco Álvarez, Universidad Autónoma Chapingo, Unidad Regional Universitaria de Zonas Áridas, Bermejillo, Durango, México, presenta los requerimientos científicos y formales necesarios para su presentación y defensa. El trabajo señalado es destacable por su originalidad, innovación y esperable impacto científico. El tema es, en sí mismo, extrapolable a otras especies, lo que aumenta su interés para investigadores que desarrollen su trabajo en el estudio de las interacciones entre la nutrición y la reproducción. Habitualmente, existe una segregación entre ambos aspectos, segregación que no se produce en la presente memoria de Tesis. En el manuscrito se realiza una adecuada revisión bibliográfica y puesta al día de los conocimientos en el área de conocimiento. Posteriormente, la descripción del trabajo experimental es adecuada y detallada y garantiza la repetibilidad de los protocolos experimentales. Los resultados son interesantes y se encuentran adecuadamente analizados y discutidos en el apartado de discusión, lo que genera unas conclusiones sólidas y justificadas.

En Palos de la Frontera, Huelva, España,

Fdo. Luis Ángel Zarazaga Garcés

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO.....	V
DEDICATORIA.....	VII
AGRADECIMIENTOS.....	VIII
DATOS BIOGRAFICOS.....	IX
ÍNDICE DE CUADROS.....	XI
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	XII
ÍNDICE DE FIGURAS Y ECUACIONES.....	XIII
RESUMEN.....	XIV
ABSTRACT.....	XIV
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	5
2.1. HIPÓTESIS.....	5
2.2. OBJETIVOS.....	5
III. REVISIÓN DE LITERATURA.....	6
3.1. IMPORTANCIA DE LAS CABRAS EN LA SOCIEDAD.....	6
3.1.1. LAS CABRAS COMO FUENTE DE SUBSISTENCIA EN EL SECTOR RURAL.....	7
3.1.2. LOS SISTEMAS DE PRODUCCIÓN EN LAS ZONAS ÁRIDAS Y SEMIÁRIDAS DE MÉXICO.....	8
3.1.3. LA CAPRINOCULTURA EN LA COMARCA LAGUNERA.....	8
3.1.4. COMPORTAMIENTO REPRODUCTIVO DE LAS CABRAS EN EL NORTE DE MÉXICO.....	9
3.2. FOTOPERIODO Y LA ESTACIONALIDAD REPRODUCTIVA EN CABRAS.....	13
3.2.1. FACTOR QUE REGULA EL INICIO DE LA PUBERTAD.....	16
3.3. PUBERTAD.....	17
3.3.1. INICIO DE LA PUBERTAD.....	18
3.3.2. MECANISMOS NEUROENDOCRINOS EN LA SECRECIÓN DE GNRH.....	18
3.3.3. LOS AMINOÁCIDOS EXCITATORIOS EN LA ACTIVIDAD REPRODUCTIVA.....	20
3.3.4. LA LEPTINA Y SU EFECTO SOBRE LA ACTIVIDAD REPRODUCTIVA.....	21
3.3.5. PÉPTIDO KISSPEPTINA Y NEUROKININA B.....	23
3.4. GLUCOSA.....	24
3.4.1. EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA.....	24
3.4.2. EL HIPOTÁLAMO SENSOR CENTRAL DE LA DETECCIÓN DE GLUCOSA.....	25
3.4.3. LAS NEURONAS SENSORIALES DE LA GLUCOSA.....	26
3.4.4. GLUCOSA EXTRACELULAR Y NEURONAS AGRP/NPY.....	27
3.5. COLESTEROL.....	27
3.5.1. LOS TRASPORTADORES DEL COLESTEROL EN PLASMA.....	28

3.5.2.	LOS TRASPORTADORES INTRACELULARES DE COLESTEROL	29
3.5.3.	REGULACIÓN DE LOS TRASPORTADORES INTRACELULARES	29
3.5.4.	EL COLESTEROL Y SU FUNCIÓN ESTRUCTURAL.....	30
3.5.5.	CONCENTRACIÓN DE COLESTEROL EN PLASMA A TRAVÉS DEL TIEMPO	31
3.5.6.	SÍNTESIS DE HORMONAS ESTEROIDALES.....	33
3.5.7.	SALES BILIARES.....	35
3.5.8.	EL COLESTEROL Y EL DESARROLLO EMBRIONARIO	35
3.6.	BETACAROTENO	36
3.6.1.	LOS CAROTENOIDES EN LA NATURALEZA	36
3.6.2.	CONCENTRACIÓN DE BETACAROTENO EN FORRAJES	37
3.6.4.	REQUERIMIENTOS DE VITAMINA A, REFERIDOS EN BETACAROTENO EN CABRAS LECHERAS	41
3.6.5.	RESPUESTA A LA SUPLEMENTACIÓN DE BETACAROTENO EN ANIMALES	43
3.6.5.1.	LAS RESPUESTAS DE PRODUCCIÓN.....	43
3.6.5.2.	INMUNIDAD	43
3.6.5.3.	FUNCIÓN DEL RUMEN	44
3.6.5.4.	PARÁMETROS REPRODUCTIVOS	44
3.6.6.	EL COLESTEROL Y CONSUMO DE RETINOL	46
3.6.7.	EL ÁCIDO RETINOICO Y LA DIFERENCIACIÓN CELULAR	50
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	52
4.1.	LOCALIZACIÓN DEL ÁREA EXPERIMENTAL Y CONDICIONES AMBIENTALES	52
4.2.	ANIMALES Y ALIMENTACIÓN	52
4.3.	DISEÑO DE TRATAMIENTOS.....	52
4.4.	MUESTREO DE SANGRE	53
4.5.	CUANTIFICACIÓN DE PROGESTERONA, CRITERIO PARA EVALUAR EL INICIO DE LA PUBERTAD	53
4.6.	CUANTIFICACIÓN DE GLUCOSA Y COLESTEROL	53
4.7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	54
4.8.	MODELOS ESTADÍSTICOS	54
V.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	57
5.1.	RESULTADOS	57
5.1.1.	CONDICIÓN CORPORAL	57
5.1.2.	PESO VIVO	57
5.1.3.	PORCENTAJE DE CABRAS QUE INICIARON LA ACTIVIDAD REPRODUCTIVA (PUBERTAD)	59
5.1.4.	CONCENTRACIONES SÉRICAS DE COLESTEROL.....	60
5.1.5.	CONCENTRACIONES SÉRICAS DE GLUCOSA.....	61
5.2.	DISCUSIÓN	63
5.2.1.	EDAD, PESO VIVO Y CONDICIÓN CORPORAL	64
5.2.2.	PORCENTAJE DE CABRAS QUE LLEGARON A LA PUBERTAD	65
5.2.3.	CONCENTRACIÓN DE COLESTEROL EN PLASMA	67
5.2.4.	CONCENTRACIONES SÉRICAS DE GLUCOSA.....	68
5.2.5.	LA INFLUENCIA DEL FOTOPERIODO EN EL ARRANQUE DE LA ACTIVIDAD REPRODUCTIVA.....	69
VI.	CONCLUSIONES.....	71
VII.	LITERATURA CITADA	72

Dedicatoria

A Dios

A mí familia

A Lirio Vianey Rosales Palacios

A la familia Rosales Palacios

A Rafael Armendariz Zuñiga

Agradecimientos

A DIOS, porque sin él simplemente no soy nada.

El presente estudio fue realizado gracias al apoyo brindado en México por CONACYT-UACH; al Comité de Asesores: tanto a nivel nacional como del extranjero: Dr. C.A. Meza Herrera (México), Dr. M. Mellado (México), Dr. L.A. Zarazaga Garcés (España), Dr. F.G. Véliz Deras (México), y Dr. N. López Villalobos (Nueva Zelanda), a quienes agradezco el compartir de su gran experiencia y conocimientos, para ellos mi admiración; por qué han hecho de mí trabajo algo mejor de lo que podría hacer solo. En el extranjero un agradecimiento a los miembros del Máster en Zootecnia y Gestión Sostenible de la UCO-España, en especial al Dr. Antón García; y en Perú al Dr. Gustavo Gutiérrez del Departamento de Producción Animal-Universidad Nacional Agraria La Molina, siendo estas estancias un logro del esfuerzo a través de la relación URUZA-Unión Europea mediante el proyecto ALFA-III. Además un agradecimiento en el CIVESTAV-Irapuato, al Dr. Peña Cabriaes, por compartir su gran experiencia y conocimiento, así como de su humildad como ser humano.

Quiero también agradecer a mis padres Norberto y Rosa; y a mis hermanos Eloisa, Beatriz, Norberto, Rosa, Pablo, Ricardo y Oswaldo quienes me brindan día a día amor y ternura. Con cariño agradezco a la familia Armendáriz-Soria por su gran apoyo y confianza. A César por ser mi mejor amigo en la Maestría; y a todos mis grandes amigos en México, España, Perú, Argentina, Portugal, Haití, Ecuador, Bolivia y Egipto. En especial agradezco a Don Sergio y Doña Mari, por creer en mí, por darme un poco de su cariño y comprensión en momentos que lo necesite, por los bellos momentos que compartieron conmigo que son algo inolvidable, a Gael, por permitirme ser parte de su vida.

Agradezco de todo corazón a una persona que sin pensar me ha brindado lo más hermoso de mi vida, por toda la felicidad y hacer que mi vida se convirtiera en un sueño hecho realidad y a su vez transformó en una aventura el estar vivo, y por su incomparable comprensión, cariño, ternura y amor a Lirio Vianey Rosales Palacios....

Sin mencionar un agradecimiento a todos mis compañeros del “Grupo 24 de AA Bermejillo”, por cuidar de mí cada día; por ser quienes me dirigen en un mejor camino; en especial al Padrino Rafael por siempre confiar en mí, por su cariño y ternura; por siempre estar ahí cuando más lo necesito; y a mi Padrino Carlo, por ser un gran amigo, por sus experiencias que me han llevado hasta este logro.

Datos Biograficos

El presente trabajo fue realizado por Pedro Pacheco Alvarez; quien ostenta el título de Ingeniero Agrónomo especialista en Sistemas Pecuarios de Zonas Áridas; graduado en la Unidad Regional Universitaria de Zonas Áridas (URUZA) de la Universidad Autónoma Chapingo (Uach), en la generación 2005-2009; que a su vez presenta como requisito la tesis titulada “Efecto de consanguinidad en la producción láctea de vacas Holstein en el establo La Estrella, León, Gto”; bajo la dirección del M.C. Fabián Magaña Valencia.

Los estudios de Maestría los realizo en el periodo 2010-2011, en el posgrado de la Unidad Regional Universitaria de Zonas Áridas (URUZA) de la Universidad Autónoma Chapingo (Uach), siendo la maestría en Recursos Naturales y Medio Ambiente de Zonas Áridas. Paralelo a los cursos fue parte del proyecto de investigación “Efecto de la suplementación de Betacaroteno sobre el inicio de la pubertad en cabras, bajo la dirección del Dr. Cesar A. Meza-Herrera y Financiado por los Proyectos de investigación URUZA-UACH-REBIZA No. 09-3000-803 y 10-510-401 por México y ALFA-III-ALAS, DCI-ALA/A9.09.01/08/ 19189/161-358/ALFA-III-82, por la Unión Europea.

Destacando la publicación de artículos científicos:

1. Suplementación de Betacaroteno e inicio de la pubertad en cabras: II. Colesterol y glucosa. 2010. Memoria de la XXII Semana Internacional de Agronomía FAZ-UJED. 10-12 Noviembre del 2010; Salón “Murano” del Hotel Campestre, Gómez Palacio, Dgo., México. (Autor).
2. Suplementación de Betacaroteno e inicio de la pubertad en cabras: I. Proteína total y urea. 2010. Memoria de la XXII Semana Internacional de Agronomía FAZ-UJED. 10-12 Noviembre del 2010; Salón “Murano” del Hotel Campestre, Gómez Palacio, Dgo., México. (Colaborador).
3. Suplementación de Betacaroteno e inicio de la pubertad en cabras: III. Niveles séricos de triyodotironina. 2010. Memoria de la XXII Semana Internacional de Agronomía FAZ-UJED. 10-12 Noviembre del 2010; Salón “Murano” del Hotel Campestre, Gómez Palacio, Dgo., México. (Colaborador).

Dentro de la formación participo a nivel nacional en la estancia de investigación en el laboratorio de Microbiología Ambiental ubicado en el Centro de Investigación Avanzada del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV), Irapuato, Gto., México; bajo la tutela del Dr. José Peña Cabriales; mientras que a nivel internacional participo en el curso Teórico-Práctico: “Aplicación de marcadores moleculares en la conservación y mejoramiento genético del ganado”, en el Instituto de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad Nacional Agraria La Molina, Lima, Perú; y en España matriculado en el Máster Interuniversitario en Zootecnia y Gestión Sostenible: Ganadería Ecológica e Integrada; Universidad de Córdoba, España.

En la actualidad colabora en el desarrollo del Proyecto Estratégico para la Seguridad Alimentaria (PESA), financiado y elaborado por la FAO e implementado con el apoyo de SAGARPA; también es técnico especializado en la elaboración y seguimiento de los Proyectos Estratégico para el Desarrollo de las Zonas Áridas (PRODEZA); de la Comisión Nacional de la Zonas Áridas (CONAZA):

1. Prácticas para la Conservación de las Tierras de Pastoreo, en la comunidad San Juan de Boquillas, Cuatro Ciénegas, Coahuila;
2. Organización de la Producción de Bovinos de Carne, en la comunidad de Estanque de Norias, Cuatro Ciénegas, Coahuila;
3. Organización de la Producción de Bovinos Carne, utilización de la energía solar para la extracción y distribución de agua para abrevadero, en la comunidad La Esmeralda, Sierra Mojada, Coahuila;
4. Aplicación de Tecnología para Mejorar la Producción de Frijol, mediante prácticas de conservación de suelos, reconversión y barreras vivas en Guadalupe Victoria, Durango;
5. Manejo Integral de Tierras de Pastoreo, en Peñón Blanco, Durango; y
6. Manejo de las tierras de pastoreo en San Francisco y Anexos, Mina, Nuevo León;

Además se desempeña como Técnico habilitado para los programas Fondo para el Apoyo a Proyectos Productivos en Núcleos Agrarios (FAPPA) y Programa de la Mujer en el Sector Agrario (PROMUSAG); para el 2012 de la Secretaría de la Reforma Agraria.

Por último pertenece al equipo de técnicos especialistas en la Agencia de Desarrollo Rural: Agroservicios Jaysa S. C. bajo la coordinación del Ing. Salvador Baca Marín.

ÍNDICE DE CUADROS

Número	Título	Página
1	Guía para medidas del comportamiento reproductivo de cabras mantenidas en agostadero en el Norte de México.	12
2	Variables de reproducción de cabras en rebaños de pequeños hatos lecheros en la región de la Comarca Lagunera.	13
3	Requerimientos de vitamina A para el mantenimiento y suma de mantenimiento y ganancia de peso de cabras lecheras en crecimiento, expresados en RE d ⁻¹ y β -caroteno mg d ⁻¹ , de acuerdo a la NRC (2007).	43
4	Medias de mínimos cuadrados para condición corporal (CC, unidades) durante junio (1), julio (2), agosto (3) y septiembre (4), en cabras suplementadas (BETA) o no suplementadas (CONT) con β -caroteno bajo fotoperiodo natural decreciente en la Comarca Lagunera 26°LN.	57
5	Medias de mínimos cuadrados para peso vivo (PV, kg ⁻¹) durante junio (1), julio (2), agosto (3) y septiembre (4), en cabras suplementadas (BETA) o no suplementadas (CONT) con β -caroteno bajo fotoperiodo natural decreciente en la Comarca Lagunera 26°LN.	58
6	Medias de mínimos cuadrados de los niveles séricos de colesterol (mg dL ⁻¹) y glucosa (mg dL ⁻¹) durante junio (1), julio (2), agosto (3) y septiembre (4), y pubertad (%) en cabras suplementadas (BETA) o no suplementadas (CONT) con β -caroteno bajo fotoperiodo natural decreciente en la Comarca Lagunera (26°N).	61

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Número	Título	Página
1	Principales países productores de caprinos (leche y carne) en miles de toneladas para el año 2010.	7
2	Número de cabras en producción láctea y carne de acurdo al nivel de desarrollo de los países en el 2005.	8
3	Comportamiento del inventario caprino (número de cabezas) de la región de la Comarca Lagunera, México y porcentaje que representa del Inventario Nacional Caprino; en el periodo 2000-2009.	11
4	Fotoperiodo en horas luz por día, para la región de la Comarca Lagunera, México. 26°N 103° O (1,117 msnm).	16
5	Cabras prepúberes nacidas de noviembre a mayo expuestas a fotoperiodo natural y mes al que alcanzaron la pubertad, en la región norte de México en latitud N 22° 58' y 102° 30' de longitud WO a 2 153 msnm.	18
6	Concentraciones de colesterol total en plasma en etapa fetal, amamantamiento y adulto en algunas especies.	33
7	Efecto de los procesos de preservación de forrajes cultivados sobre las concentraciones de xantofilas (□) y β-caroteno (■); C= <i>Dactylis glomerata</i> ; PR = <i>Lolium perenne</i> ; RC= <i>Trifolium pratense</i> . Chauveau-Duriot <i>et al.</i> (2005).	40
8	Pérdida de carotenos en el proceso de henificado de alfalfa (<i>Medicagos sativa</i>), durante las primeras horas después del corte en presencia de radiación solar. Gonzales, 2002.	42
9	Comportamiento del peso vivo (PV, kg ⁻¹) en el grupo control (CONT) y grupo suplementado con β-caroteno (BETA), bajo fotoperiodo natural decreciente en la región de la Comarca Lagunera, México. 26°N 103° O (1,117 msnm).	58
10	Comportamiento de la condición corporal (CC, unidades) en el grupo control (CONT) y grupo suplementado con β-caroteno (BETA), bajo fotoperiodo natural decreciente en la región de la Comarca Lagunera, México. 26°LN 103° LO (1,117 msnm).	59
11	Inicio de la pubertad (días) en el grupo control (CONT) y grupo suplementado con β-caroteno (BETA), bajo fotoperiodo natural decreciente en la región de la Comarca Lagunera, México. 26°N 103° O (1,117 msnm).	60
12	Patrón de las concentraciones séricas de colesterol (COL) (mg/dL ⁻¹) a través del tiempo en cabras suplementadas (BETA) o no suplementadas (CONT) con β-caroteno bajo fotoperiodo natural decreciente en la Comarca Lagunera 26°N 103° O (1,117 msnm).	61
13	Patrón de las concentraciones séricas de Glucosa (mg/dL ⁻¹), a través del tiempo en cabras suplementadas (BETA) o no suplementadas (CONT) con β-caroteno, bajo fotoperiodo natural decreciente en la región de la Comarca Lagunera, México. 26°N 103° O (1,117 msnm).	62

ÍNDICE DE FIGURAS Y ECUACIONES

Número	Título	Página
1	Estructura tridimensional de la glucosa	25
2	Estructura tridimensional del colesterol	29
3	Estructura tridimensional de β -caroteno (izq.) y retinol (der).	37
4	Esquema descriptivo de la relación entre el metabolismo del retinol y β -caroteno y la respuesta de los heterómeros de RXR, RAR con PPARs y LXR en el metabolismo de lípidos y colesterol.	50
1	Ecuación para los requerimientos de vitamina A para el mantenimiento de cabras lecheras	43
2	Ecuación para los requerimientos de vitamina A para crecimiento de cabras lecheras	43
3	Modelo I: Peso vivo (PV), condición corporal (CC), colesterol (COL) y glucosa (GLUC)	54
4	Modelo II: X_i^2 para evaluar la distribución del % de cabras en pubertad	55

EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE BETACAROTENO SOBRE EL INICIO DE LA PUBERTAD EN CABRAS: NIVELES SÉRICOS DE GLUCOSA Y COLESTEROL

EFFECT OF BETACAROTENE SUPPLEMENTATION UPON THE ONSET OF PUBERTY IN GOATS: SERUM LEVELS OF GLUCOSE AND CHOLESTEROL

¹Pedro Pacheco Alvarez y ²César A. Meza-Herrera

RESUMEN

Las cabras en agostadero proporcionan un beneficio tanto económico como social en la población rural de México, sin embargo, rebaños bajo esquemas marginales de producción pueden tener una baja eficiencia reproductiva, lo cual impacta negativamente la rentabilidad del hato. El inicio de la pubertad es el cambio del patrón de secreción de GnRH, como motor del sistema neuroendocrino para establecer la actividad reproductiva. El estado metabólico y la suplementación nutricional modulan la actividad reproductiva mediante los efectos agudos, estáticos y dinámicos. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la suplementación con β -caroteno sobre el inicio de la pubertad y la relación entre la suplementación de β -caroteno, el inicio de pubertad y los niveles séricos de colesterol y glucosa. El estudio se realizó en la Unidad de Investigación Caprina Sur (URUZA-UACH) (26° N, 103° O), entre junio y noviembre. Cabras en crecimiento (n=17, 3 meses de edad, 7/8 Saanen 1/8 criollo) fueron alimentadas con heno de alfalfa, ensilado de maíz, maíz rolado y sales minerales. A inicios de junio, las cabras fueron asignadas aleatoriamente a uno de dos grupos: 1). β -caroteno (BETA, n=9, peso vivo (PV)=17.3 $\pm$ 0.97 kg, condición corporal (CC)=3.3 $\pm$ 0.1), y 2).Control (CONT, n=8; PV=16.1 $\pm$ 1.0 kg, CC=3.2 $\pm$ 0.1). El grupo BETA recibió 200 mg de β -caroteno por día durante todo el período experimental. Se realizó un muestreo sanguíneo intermitente dos veces por semana, para cuantificar los niveles séricos de progesterona (P4) mediante radioinmunoanálisis. La cuantificación de colesterol y glucosa se realizó mediante análisis espectrofotométricos. Tanto PV y CC fueron evaluados mediante un análisis de varianza con un diseño completamente al azar con dos tratamientos (BETA y CONT). El porcentaje de cabras mostrando actividad ovulatoria (pubertad) se compararon mediante un análisis de chi cuadrada. Las concentraciones séricas de colesterol y glucosa se evaluaron mediante un ANOVA para muestras repetidas en el tiempo. No existió diferencia (P>0.05) entre tratamientos con respecto al porcentaje y al tiempo de inicio de la pubertad. Sin embargo, la suplementación de β -caroteno afectó el patrón de las concentraciones séricas de colesterol y glucosa. Por lo anterior, el β -caroteno podría actuar como un modulador del metabolismo intermedio, particularmente como regulador del metabolismo de lípidos y carbohidratos, lo cual podría ser de relevancia tanto clínica como productiva.

Palabras clave. Cabras, pubertad, progesterona, β -caroteno, colesterol, glucosa.

ABSTRACT

Goats under range-marginal production systems generate both economic and social benefices for low income producers. However, goat production under marginal production systems may have a decreased reproductive efficiency, impacting in a negative fashion the profitability of these production systems. The onset of puberty considers a change in GnRH secretion pattern, which is the main neuroendocrine cue modulating the establishment of reproductive function. Both metabolic status and nutritional supplementation affect the onset of reproductive function either throughout the acute, static and dynamic effects. The aim of this study was to evaluate the effect of β -carotene supplementation upon the onset of puberty as well as the relationship among β -carotene supplementation, the onset of puberty and the blood levels of cholesterol and glucose. The study was carried out in the Southern Research Goat Unit (UACH-URUZA) (26° N, 103° W), between June and November. Goats (n=17; 3-month old, 7/8 Saanen 1/8 Criollo) received a basal diet of alfalfa hay, corn silage, and rolled corn and minerals. In early June, goats were randomly assigned to one of two groups: 1) β -carotene (BETA, n=9, live weight (LW)=17.3 $\pm$ 0.97 kg, body condition score BCS=3.3 $\pm$ 0.1 units), and 2).Control (CONT, n=8; LW=16.1 $\pm$ 1.0 kg, BCS=3.2 $\pm$ 0.1 units). Goats in the BETA group received 200 mg day⁻¹ of β -carotene during the whole experiment. Blood samples were obtained twice per week to quantify serum progesterone (P4) levels by radioimmunoassay. Cholesterol and glucose blood levels were determined with spectrophotometric analyses. Both LW and BCS were evaluated by analysis of variance with a completely randomized design with two treatments (BETA and CONT). Percentage of goats depicting or not ovarian activity (puberty) was tested with a Chi square analysis. Serum concentration of cholesterol and glucose was evaluated by ANOVA for repeated measures across time. No differences (P>0.05) were observed between treatments regarding both the percentage and time at which goats reached puberty. Interestingly, β -carotene supplementation positively influenced the concentration pattern of serum cholesterol and glucose across time. Therefore, β -carotene could be involved as a modulating molecule in the intermediary metabolism, particularly in pathways related to lipid and carbohydrate metabolism; such findings may pose not only productive but clinical significance.

Key words: goats, puberty, progesterone, β -carotene, cholesterol and glucose.

¹ Tesista

² Director

I. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, los pequeños rumiantes y en especial las cabras, se consideran de vital importancia por los beneficios tanto económicos como sociales que aportan a la población rural (Boyazoglu *et al.*, 2005). En el sector ganadero, las cabras ocupan el cuarto lugar a nivel mundial en cuanto a población total de animales (Morand-Fehr y Boyazoglu, 1999), siendo los países en vías de desarrollo donde se localiza el mayor número de cabras con aproximadamente 95% de todas las cabras del mundo (Knights y García, 1997). En México, las cabras son fuente de ingresos para 320 mil familias de las zonas rurales (Escareño, 2010); además, el 64% del inventario caprino se concentra en los sistemas de producción característicos de las zonas áridas y semiáridas del país (Escareño, 2010). La Comarca Lagunera localizada al norte del país, con tan solo 5% del inventario caprino nacional, produce el 65% de la producción nacional de leche. Sin embargo, la producción caprina enfrenta diversos restrictores de índole tecnológico, entre los que destaca la falta de programas reproductivos alineados a esquemas de suplementación nutricional que sean eficientes desde un punto de vista productivo y que impacten positivamente la rentabilidad del proceso de producción caprino (Aréchiga *et al.*, 2008; Escareño, 2010).

Una suplementación nutricional con el aporte óptimo tanto en calidad como en cantidad, promueve una respuesta positiva sobre la actividad reproductiva, en particular en la activación de las neuronas hipotalámicas que sintetizan y secretan GnRH, detonando el inicio de la pubertad o de la función reproductiva en animales adultos (Meza-Herrera, 2008; Meza-Herrera *et al.*, 2010a,b). La activación de los procesos y mecanismos fisiológicos del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, son beneficiados tanto por un buen aporte nutricional (Meza-Herrera *et al.*, 2006; Urrutia-Morales *et al.*, 2009; González-Bulnes *et al.*, 2010) así como por la activación de neurotransmisores y neuromoduladores,

en donde destaca el papel de ciertas hormonas metabólicas que activan la expresión de genes con impacto directo sobre el inicio de la pubertad (Meza-Herrera, 2008).

Los efectos que provoca una suplementación de nutrientes sobre el eje reproductivo han sido definidos como: 1) De largo plazo o efecto estático, en el cual las cabras con mayores pesos corporales lograran mayores tasas ovulatorias (Meza-Herrera *et al.*, 2004; 2007 Scaramuzzi *et al.*, 2006); 2) De mediano plazo o efecto dinámico, donde los cambios en el peso vivo o condición corporal en semanas previas y durante el empadre promueven una mayor eficiencia ovárica, cuantificada por la cantidad total de folículos y cuerpos lúteos presentes en el ovario (Meza-Herrera *et al.*, 2004; Meza-Herrera, 2008); y 3) De corto plazo o efecto agudo, donde una suplementación nutricional no promueve cambios en el peso vivo o condición corporal, sin embargo, incrementa la función reproductiva (Scaramuzzi *et al.*, 2006, Meza-Herrera *et al.*, 2007; Gámez-Vázquez *et al.*, 2008), basándose en el suministro de nutrientes proteicos o energéticos, así como otros nutrientes convencionales y no convencionales (Meza-Herrera *et al.*, 2004; Scaramuzzi *et al.*, 2006; Guerra-García *et al.*, 2009).

El inicio de la pubertad, desde una óptica neuroendocrina, incluye cambios en la síntesis y patrón de secreción de hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) por neuronas hipotalámicas. A su vez, GnRH estimula la hipófisis, lo que resulta en la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH), quienes a través de sus receptores localizados en las gónadas, aumentan la síntesis y secreción de esteroides sexuales, los cuales pueden ejercer una retroalimentación negativa y(o) positiva en el sistema hipotálamo-hipófisis-gónadas (Ojeda *et al.*, 2006; Meza-Herrera, 2008; Meza-Herrera *et al.*, 2009; 2010a,b; Sepúlveda y Mericq, 2011).

Dentro de los suplementos nutritivos no convencionales que impactan positivamente la función reproductiva están los carotenoides (Sangeetha *et al.*, 2010), destacando entre éstos el betacaroteno (BC), molécula compuesta por ocho unidades isoprenoides asociadas con sus dobles enlaces poli-insaturados, y se define como un compuesto esencial en la activación de múltiples funciones biológicas en plantas y animales. Entre las funciones que desempeña el BC, está su efecto en los procesos de transferencia de electrones en las fases de oxido-reducción celular (Karppi *et al.*, 2010). Además, el BC es precursor de otros compuestos con importancia en procesos fisiológicos, como lo es retinal, retinol (Vitamina A), y ácido retinoico (AR), los cuales activan receptores retinoides (RR), que pertenecen a la superfamilia de los receptores hormonales intranucleares (RHI). Dentro de éstos últimos se incluyen también el receptor de los glucocorticoides (GR), los receptores de la vitamina D (VDR), los receptores a tiroxina (TR- α , β) y el receptor activador de la proliferación peroxisomal (PPAR) (Winterfield *et al.*, 2003; Bastien y Rochette, 2004; Soria y Ribera, 2005; Pierre *et al.*, 2006).

En cuanto a los efectos sobre aspectos reproductivos, estudios previos confirman un efecto positivo de la suplementación de BC sobre la actividad reproductiva, observando concentraciones elevadas de BC en el ovario, en particular en el cuerpo lúteo (Chew *et al.*, 1984; De Ondarza y Engstrom, 2009), incrementando la función lútea y síntesis de progesterona en cabras adultas (Arellano-Rodríguez *et al.*, 2007 y 2009), así como el rol del BC en diversos tejidos reproductivos en bovinos (Haliloglu *et al.*, 2002).

Asimismo, se han reportado que hormonas esteroidales son responsables de activar los procesos de espermatogénesis y foliculogénesis, además de que dichas hormonas están involucradas en el comportamiento sexual de machos y hembras. En paralelo, los esteroides sexuales modulan la secreción de GnRH, mediante retroalimentación positiva y(o) negativa (Meza-Herrera *et al.*, 2010a,

b). El principal precursor de las hormonas sexuales esteroidales es el colesterol (Jie *et al.*, 2011), que esta involucrado en el desarrollo normal de SNC en la etapa embrionaria, y forma parte de la estructura de las membranas celulares. Por lo anterior, es necesario mantener adecuados niveles séricos de colesterol que contribuyan al establecimiento de la ruta esteroidogénica, la cual mantendrá los mecanismos de retroalimentación en equilibrio para un éxito reproductivo, además de propiciar un desarrollo exitoso del embrión y ser materia prima para las membranas celulares y hormonas esteroidales (Martínez *et al.*, 2001; Gimpl y Gehrig-Burger, 2007; Jie *et al.*, 2011).

En el mismo sentido, la principal fuente energética requerida para llevar a cabo los procesos y mecanismos fisiológicos normales del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas es la glucosa (Burdakov y Lesage 2010). Los niveles extracelulares de glucosa afectan directamente las neuronas relacionadas con el comportamiento reproductivo, al inhibir las neuronas AgRP/NPY y estimular las neuronas POMC (Fioramonti *et al.*, 2007; Mountjoy *et al.*, 2007). Aunque se ha reportado que el consumo de BC incrementa los niveles de colesterol en el plasma sanguíneo (Cartmel *et al.*, 2005), en caprinos aún no se ha identificado una relación de la suplementación de BC sobre los niveles séricos de colesterol y glucosa, y tampoco se ha establecido su relación con el inicio de la pubertad. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la suplementación de BC sobre el inicio de la actividad reproductiva (pubertad) y su relación con niveles séricos de colesterol y glucosa en cabras peripuberales.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La suplementación con betacaroteno acelera el inicio de la pubertad, y esto se relaciona de manera positiva con los niveles séricos de colesterol y glucosa en suero sanguíneo en cabras peripuberales.

2.2. Objetivos

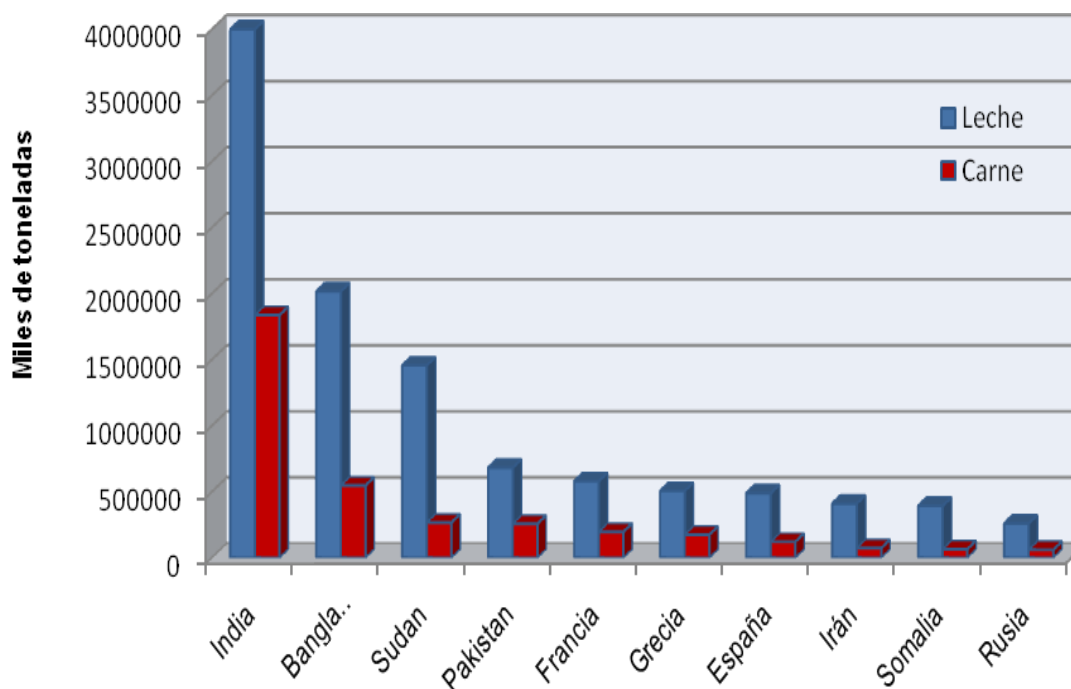
Evaluar el efecto de la suplementación de betacaroteno sobre el inicio de la pubertad en cabras considerando como marcador endocrino a los niveles séricos de progesterona.

Determinar la relación existente entre la suplementación de betacaroteno, el inicio de pubertad y los niveles séricos de colesterol y glucosa.

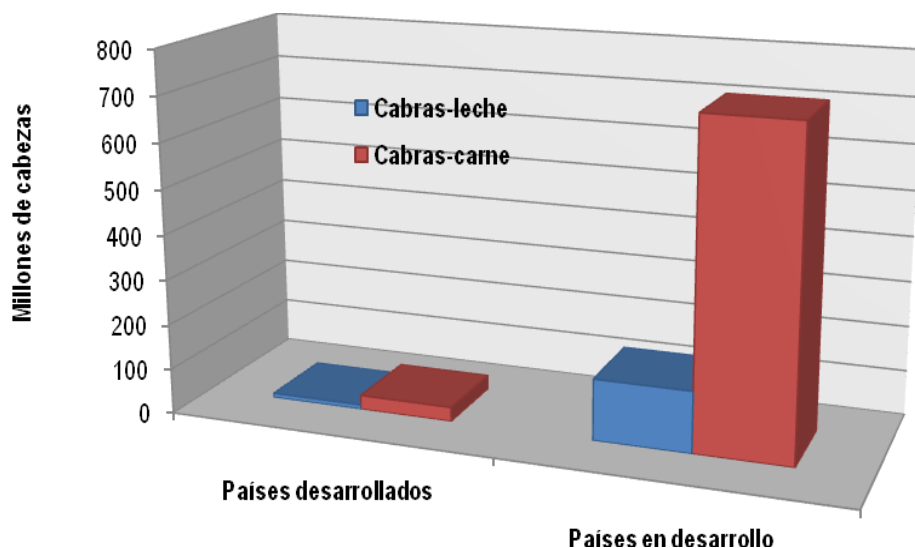
III. REVISIÓN DE LITERATURA

3.1. Importancia de las cabras en la sociedad

A nivel mundial, las cabras tienen una gran importancia socio-económica en países en desarrollo, la cual ha sido reconocida, gracias a que es un sector generador de alimento y de ingresos económicos para la población rural. Actualmente, las cabras son la especie de ganado domesticado que ha tenido el crecimiento más significativo a nivel mundial en cuanto a número de animales en países en desarrollo (Boyazoglu *et al.*, 2005). En el sector ganadero, las cabras ocupan el 4o. lugar a nivel mundial en cuanto a población total de animales (Morand-Fehr y Boyazoglu, 1999), teniendo los países en desarrollo aproximadamente el 95% de todas las cabras del mundo (Knights y García, 1997) (Gráfica 1 y 2).



Gráfica 1. Principales países productores caprinos (leche y carne) en miles de toneladas para el año 2010. Fuente: FAO (2010).



Gráfica 2. Número de cabras en producción láctea y carne de acuerdo al nivel de desarrollo de los países en el 2005. Fuente: Olivier et al. (2005).

3.1.1. Las cabras como fuente de subsistencia en el sector rural

De acuerdo con Aréchiga *et al.* (2008), Montaldo *et al.* (2010), y SIAP (2011), en México existen aproximadamente 9 millones de cabras, considerándose el rebaño más grande del continente, así como el principal productor de leche de cabra; con una producción anual de 163,958,000 de litros, y una producción de carne de 42,728 toneladas en el 2006 (Montaldo, *et al.* 2010), aun cuando el inventario caprino ha tenido una tendencia decreciente a partir de 1993.

En nuestro país existen cerca de 494,000 unidades de producción caprina y aproximadamente 1.5 millones de productores rurales tienen como actividad productiva primaria o complementaria a la caprinocultura, lo cual impacta principalmente en la economía rural de aproximadamente 320 mil familias que dependen de la explotación caprina en las zonas rurales para su sobrevivencia (Escareño, 2010).

3.1.2. Los sistemas de producción en las zonas áridas y semiáridas de México

El 64% de las cabras se concentra en los sistemas de producción característicos de las zonas áridas y semiáridas, y el 36% restante en la región templada del país (Cantú *et al.*, 1989). Los sistemas de producción regionales son heterogéneos, con rezagos tecnológicos y de sanidad, y con poca o nula organización e integración. Aun con ciertas deficiencias en los sistema de producción, la caprinocultura genera anualmente cerca de 43,000 toneladas de carne y más de 160 millones de litros de leche caprina (SAGARPA, 2007), de esta producción más del 70% es producido bajo los sistemas extensivos predominantes de las zonas áridas y semiáridas y aproximadamente el 25% es producida en sistemas intensivos de producción de leche de cabra (Aréchiga *et al.*, 2008).

La productividad de estos sistemas es baja, debido a que está limitada por varios factores, de los cuales destacan el uso inapropiado de razas potencialmente importantes, sistemas de producción ineficientes e inapropiados, estrategias inadecuadas para mejorar el manejo de los recursos naturales, deficientes sistemas de mercadeo, y apoyos oficiales muy limitados (Devendra, 2010). También, las características climáticas son un factor que afecta de manera negativa la productividad de las cabras; entre las de mayor importancia se pueden mencionar la baja disponibilidad de alimento en los agostaderos y su estacionalidad, bajas precipitaciones, temperaturas extremas y un fotoperiodo que impacta en la estacionalidad reproductiva de algunas razas de cabras.

3.1.3. La caprinocultura en la Comarca Lagunera

La Región de la Comarca Lagunera se considera una región extremosa, en particular por sus características climáticas: altas y bajas temperaturas y un régimen de lluvia escaso, con promedio anual menor a los 250 mm de lluvia. De manera que la región, posee poca disponibilidad de superficie agrícola tanto en la modalidad de riego como de temporal, con 3.62 y 1.1% de la extensión

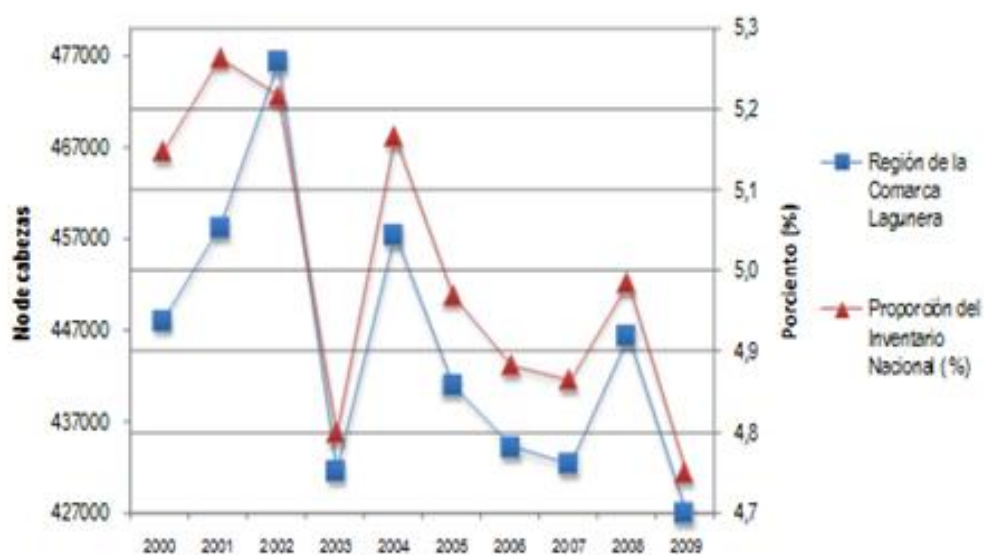
total respectivamente. La región mantiene ciertas características agrobiológicas y de mercado que impactan positivamente la producción animal, y se considera como la región productora de cabras lecheras más importante del país. A nivel nacional, la región concentra la mayor producción de leche de cabra, ya que en ésta región conformada por municipios de los estados de Coahuila y Durango se producen poco mas de 70 millones de litros de leche al año, lo cual representa cerca del 65% de la producción nacional (Escareño, 2010).

Dentro del sector agropecuario de la región, la ganadería ocupa un lugar relevante, tanto por el porcentaje de la población rural que participa en dicha actividad, como por la posición que ocupa la producción de leche caprina y bovina, con relación a la producción nacional. De tal forma que la región de la Comarca Lagunera, con cerca de sus 450 mil cabezas de ganado caprino, lo cual representa en promedio 5% del inventario ganadero nacional, produce cerca del 65% de la producción láctea caprina del país (Gráfica 3). No obstante, los sistemas de producción pecuarios enfrentan diversos niveles de tecnificación y productividad, de integración y una problemática específica originada por la disponibilidad de insumos, características de la demanda y la incidencia de la oferta ya sean estatal, nacional e internacional de sus productos (Escareño, 2010).

3.1.4. Comportamiento reproductivo de las cabras en el norte de México

Cerca de 5 millones de cabras se encuentran bajo producción en los sistemas extensivos en las zonas áridas del norte del México. Sin embargo, el incremento de la rentabilidad para estos sistemas de producción extensiva, en condiciones de baja precipitación y poca disponibilidad de alimento en los agostaderos, es necesario disminuir los costos de producción, así como elevar los parámetros productivos y reproductivos, mediante la eficiencia de los recursos disponibles en el hato (Mellado, 2008). Existen parámetros productivos que son una fuerte de variación importante en la rentabilidad de los hatos, entre ellos la tasa reproductiva del hato, la habilidad de producción de leche de las

cabras y el porcentaje de mortalidad de los animales adultos y cabritos, ya que el mejoramiento de estos rubros se refleja en un aumento de la eficiencia de producción y una baja eficiencia reproductiva se traduce en: Incremento de intervalo entre partos, incremento en costos de mantenimiento de cabras improductivas y menos animales para seleccionar como reemplazos, entre otras (Escareño, 2010).



Gráfica 3. Comportamiento del inventario caprino (número de cabezas) de la Región de la Comarca Lagunera, México y porcentaje (%) que representa del Inventario Nacional Caprino; en el periodo 2000-2009. Fuente: Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera (SIAP), 2011.

Los parámetros reproductivos de cabras en agostadero que tienen relevancia económica y fisiológica tienen que ser interpretados en el contexto el sistema de manejo y las condiciones ecológicas de la zona, debido a la inconsistente y fluctuante disponibilidad de forraje en el agostadero, y la influencia del fotoperiodo durante las estaciones en el ciclo reproductivo de las cabras en el norte de México (Mellado, 2008) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Guía para medidas del comportamiento reproductivo de cabras mantenidas en agostadero en el norte de México.

Parámetro	Clasificación		
	Mala	Buena	Meta
Edad al primer parto (meses)	24	15	12
Porcentaje de pariciones (%)	<60	70	85
Cabritos vivos/cabra parida	1.3	1.5	1.6
Intervalo entre partos (meses)	24	12	12
Cabritos/hembra expuesta al macho (1 monta/año)	0.8	1.0	1.2
% de abortos (gestación en primavera)	>20	15	10
% de abortos (gestación otoño)	10	7	5
Muerte cabritos a venta (parto verano)	15	12	10
Muerte cabritos a venta (parto invierno)	25	20	15

Fuente: Mellado, 2008.

En cuanto al tamaño de camada, Montaldo *et al.* (1995) reportó camadas grandes en cabras locales, y cruas mejoradas con Nubia, y locales con Granadina comparados con cruas similares entre Saanen, Alpina y Toggenburg. En el caso de la región centro del país, Valencia (1992) comparando tamaños de camadas entre cabras con fenotipos Alpina, Saanen, o Toggenburg tuvieron tamaños de camadas similares en rebaños manejados bajo condiciones de pastoreo y semipastoreo en comparación con aquellas sin una apariencia definida, aunque estos grupos fueron inferiores a cabras con apariencia de Granadina. En lo relacionado al intervalo entre partos, Montaldo *et al.* (1981), reportaron una reducción importante en cabras con una alta incidencia de genes de razas exóticas destacando aquellas cruas con la raza Granadina.

En México los programas reproductivos para los hatos de cabras manejadas extensivamente son prácticamente inexistentes y el principal origen es la insuficiente información técnica disponible para

la instrumentación de dichos programas. Otro de los obstáculos es la ausencia de registros productivos de las cabras en agostadero, lo cual impide conocer el grado de eficiencia reproductiva de las explotaciones caprinas. La inexistencia de servicios de asistencia técnica para los caprinocultores en agostadero, por parte del sector gubernamental y de las universidades del país, es otra causa que impide el desarrollo e implementación de programas reproductivos para explotaciones de cabras en sistemas extensivos. La medición de los procesos reproductivos es esencial para determinar el grado de eficiencia del manejo reproductivo del hato (Escareño, 2010) (Cuadro 2).

Cuadro 2. Variables de reproducción de cabras en rebaños de pequeños hatos lecheros en la región de la Comarca Lagunera.

Variables	Sistema de acuerdo a la intensidad		
	Mas intensivo	Intermedio	Menos intensivo
Número de Productores	11	18	35
Edad al primer estro (meses)	6.9±0.6	7.3±0.5	6.5±0.4
Edad al primer servicio (meses)	8.1±0.9	8.8±0.7	7.9±0.5
Tamaño de camada (unidades)	1.7±0.2	1.5±0.2	1.3±0.1
Edad al destete (meses)	2.4±0.9 a	3.7±0.9ab	4.6±0.6
Duración de la lactancia (meses)	7.0±0.8	7.8±0.6	7.4±0.5
Número de partos por cabra	5.8±0.5 a	6.1±0.4a	7.0±0.3b

Medias con letras diferentes entre sistemas denota diferencia ($p<0.05$); Escareño, 2010.

Por lo anterior y de acuerdo con Mellado (2008), sería ocioso discutir parámetros reproductivos óptimos para los hatos de caprinos en ecosistemas áridos, y de mayor utilidad será señalar cuál es el comportamiento reproductivo típico de las cabras en estas zonas. Por lo anterior, es necesario la investigación más a fondo sobre los aspectos, mecanismos y procesos que se involucran en el ciclo reproductivo de los caprinos, en particular resolver los fragmentos en el paradigma del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, con el objetivo de promover una eficiente producción, mediante el uso adecuado de los recursos de los hatos en la regiones áridas del norte de México.

3.2. Fotoperiodo y la estacionalidad reproductiva en cabras

La estacionalidad reproductiva en animales como es el caso de ovinos y caprinos, es importante como factor para asegurar la supervivencia de la descendencia y por consiguiente de su especie. Los pequeños rumiantes enfrentan las condiciones del medio ambiente con una estrategia reproductiva bien definida: seleccionando la época más favorable del año para la parición. La época generalmente de parición ocurre en primavera, donde las características climáticas y la disponibilidad de alimentos benefician el buen desarrollo de las crías (Bronson y Heideman, 1994). El mecanismo interno involucrado en esta compleja combinación de ritmos endógenos circa-anales es regulado por el fotoperiodo y la hormona melatonina y de esta forma programan su actividad reproductiva mediante el efecto del fotoperíodo (Goodman, 1994), el cual también tiene efectos sobre la secreción de prolactina, hormona que se relaciona con la lactancia (Hart y Morant, 1980; Akers *et al.*, 1981; Gow *et al.*, 1983) y el crecimiento del pelaje (Lincoln, 1986, 1990; Klören y Norton, 1995).

La gestación en cabras presenta una duración de 5 meses (Lindsay, 1991), por lo que para parir en la época de primavera debe quedar gestante durante el otoño del año anterior, particularmente en ecosistemas templados. La reducción en la duración del día que se presenta durante el otoño, le sirve como señal para que se presenten ciclos estrales fértiles (Goodman, 1994). Lo mismo ocurre en los animales peripuberales, ya que la pubertad generalmente se presenta durante los días en que se reducen las horas luz (Foster, 1994).

La información luminosa es captada inicialmente por la retina, desde donde el impulso se transmite por vía nerviosa hasta la glándula pineal, en la cual se estimula o inhibe la síntesis de melatonina en respuesta a la percepción de luz y oscuridad (Malpoux *et al.*, 1997). La melatonina es exclusivamente secretada durante las horas de oscuridad (Bittman *et al.*, 1983), por lo que existe

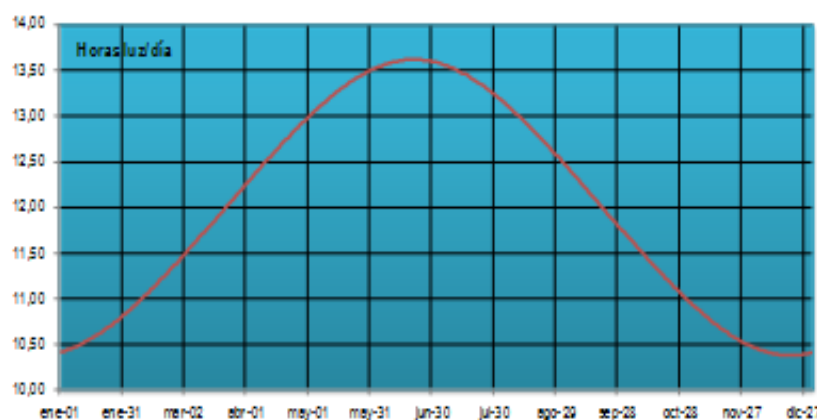
mayor cantidad de melatonina circulante en los días con mayor numero de horas de oscuridad y menor número de horas luz (días cortos), como los que se presentan en el otoño e invierno. Por lo anterior, la secreción de melatonina tiene una menor duracion en los días con menos horas de oscuridad (días largos), en los días de primavera y el verano en latitudes $>30^{\circ}$ N. A través del mecanismo interno del ritmo endógeno circa-anual, regulado por el fotoperiodo, los cambios en el patrón de secreción de melatonina que se producen en las distintas épocas del año modulan la secreción pulsátil de GnRH, la que a su vez influye sobre la secreción de gonadotropinas secretadas por el lóbulo anterior de la hipófisis (Evans *et al.*, 1995; Padmanabhan *et al.*, 1997).

En ovinos y caprinos, durante el otoño se produce un incremento de la frecuencia de pulsos de estas hormonas gonadotropicas, lo que estimula el crecimiento folicular en los ovarios y, como consecuencia, la secreción de estrógenos (Greenwald y Roy, 1994). Estos últimos actúan a nivel hipotalámico para estimular la secreción preovulatoria de GnRH (Evans *et al.*, 1997), la cual a su vez estimula la secreción preovulatoria de LH, necesaria para que se produzca la ovulación. Durante la primavera, con la reducción de las horas oscuridad, se disminuye el período de secreción de melatonina, lo que provoca que el hipotálamo aumente la sensibilidad a la retroalimentación negativa de los estrógenos sobre la secreción tónica de la GnRH (Karsch *et al.*, 1987), lo que inhibe la cascada hormonal que conduce a la ovulación, por lo que la hembra permanece en un período anovulatorio no cíclico o anestro. Además de sus efectos sobre la secreción de hormonas reproductivas, la melatonina actúa sobre la *pars tuberalis* de la hipofisis para inhibir la secreción de prolactina. Por lo tanto, la secreción de prolactina aumenta en los días largos, como respuesta a la reducción del período de secreción de melatonina (Malpaux *et al.*, 1995).

El conjunto de estos eventos endocrinos contribuye a la supervivencia de los descendientes de los animales con reproducción estacional. En la época de pariciones, los factores del medio ambiente

contribuyen a incrementar la producción de prolactina, lo que favorece la producción de leche para la alimentación del recién nacido. Además, los animales permanecen en anestro y se realiza la muda o caída del pelo. Al aproximarse el invierno, con la reducción de las horas luz del día, se presenta la época de concepciones y el rebrote del pelo; esto último les permite soportar temperaturas bajas y desarrollar la gestación (Lincoln y Backer, 1995).

Los cambios en la duración del fotoperíodo a lo largo del año, están determinados por la estación y por la distancia del ecuador (Gráfica 4), es así que los sitios con mayor cercanía al ecuador presentan mayor número de horas de luz. Por lo que, en teoría, la influencia del fotoperíodo podría disminuir conforme se reduce la latitud. Por esta razón, diversos autores han sostenido que los animales que se explotan en las zonas tropicales no presentan estacionalidad reproductiva y tienen la capacidad de concebir durante todo el año. Sin embargo, en estudios realizados en México, se ha demostrado que las cabras criollas procedentes de latitudes tropicales presentan estacionalidad reproductiva similar a la que existe en otras razas de cabras (Valencia *et al.*, 1986) y que dicha estacionalidad es independiente a la nutrición (Valencia *et al.*, 1990), lo que sugiere fuertemente que su reproducción podría estar siendo regulada por el fotoperíodo.



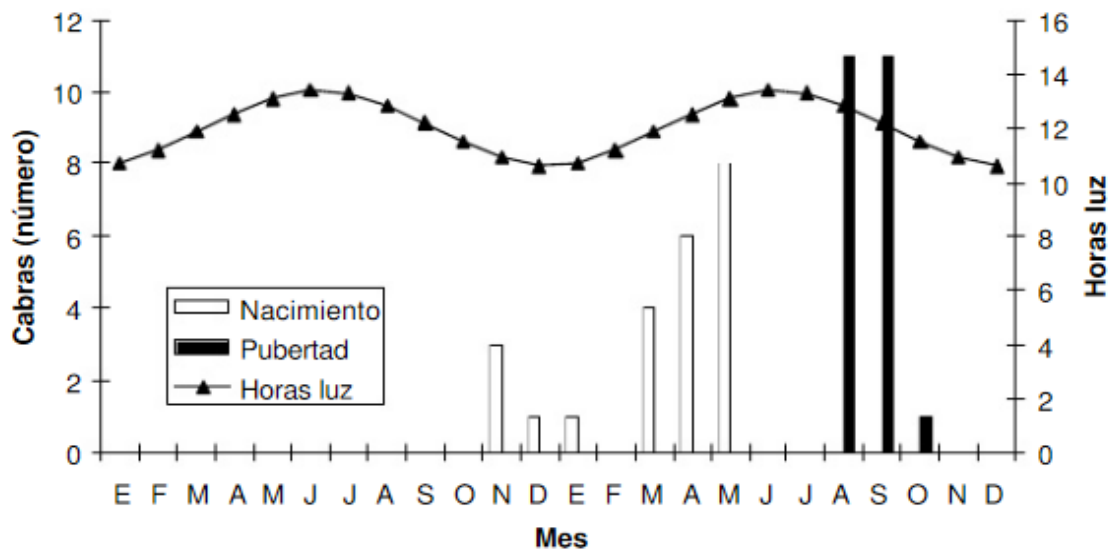
Gráfica 4. Fotoperíodo en horas luz por día, para la región de la Comarca Lagunera, México. 26°LN 103° LO (1,117 msnm). Fuente: CENID-RASPA-Laguna, INIFAP. 2011.

3.2.1. Factor que regula el inicio de la pubertad

Las cabras y ovejas prepúberes requieren de la reducción de las horas luz para iniciar la actividad ovárica ó pubertad (Foster, 1981; Foster *et al.*, 1986; 1988). Esto incluso se manifestó en cabras muy jóvenes, desde 4 a 5 meses de edad (Escobar, 2011). Foster (1994), comparó la edad a la pubertad de corderas nacidas en otoño y primavera del año siguiente, mantenidas bajo fotoperíodo natural. Los resultados fueron que los dos grupos presentaron la pubertad en forma sincronizada con la reducción del fotoperíodo siguiente a su nacimiento; las corderas que nacieron en otoño iniciaron la actividad ovárica entre 48-50 semanas de edad, mientras que las nacidas en primavera lo hicieron a las 26-35 semanas. Es decir, las de otoño tuvieron que esperar a que se produjera la reducción natural del fotoperíodo, por lo que alcanzaron la pubertad a una edad más tardía que las cabras nacidas en primavera (Foster, 1994).

Mientras que Escobar (2011), estableció un estudio para determinar la edad de pubertad en cabras prepúberes nacidas entre los meses de noviembre a mayo, expuestas a fotoperíodo natural en el norte de México (22° 58' N y 102° 30' O); la pubertad se presentó en el transcurso del casi un mes; entre los meses Agosto y Octubre (Gráfica 5).

Lo anterior sugiere que las cabras necesitan la reducción de las horas luz del día para presentar la pubertad ya que la mayoría inició su actividad ovárica en el período donde las horas luz del día disminuyeron de 12.6 a 12.1. Aunque las cabras más jóvenes presentaron la pubertad un mes después. Por lo tanto, las cabras que nacieron en noviembre alcanzaron la pubertad a una edad más tardía que las nacidas en mayo. Esto indica que el fotoperíodo ejerce un efecto sincronizador sobre el inicio de la pubertad en los caprinos, de una manera similar a lo que ocurre en los ovinos (Foster, 1994; Escobar, 2011).



Gráfica 5. Cabras prepúberes nacidas de noviembre a mayo expuestas a fotoperiodo natural y mes al que alcanzaron la pubertad, en la región norte de México en latitud N 22° 58' y 102° 30' de longitud WO a 2,153 msnm. Fuente: Escobar (2011).

3.3. Pubertad

El concepto de pubertad, desde el punto de vista etimológico, proviene del latín *pubere*, que significa “*cubrirse de pelo*”; es decir, la pubertad se considera como la etapa en la que inicia el desarrollo del vello en torno a los orgnos sexuales (Botella, 1982; Faure y Fernández, 1998). Tal acepción fue válida para la especie humana, pero no así para otras especies. Hasta estos momentos han sido propuestas una serie de definiciones para la pubertad. Recientemente, se establece que la pubertad es el período de transición comprendido entre la infancia y la adultez, en el cual se manifiesta la capacidad reproductiva y que se caracteriza por la presencia de importantes cambios físicos, fisiológicos, psicológicos y psicosociales (Sepúlveda y Mericq, 2011). Además, la pubertad es establecida y se determina por múltiples factores tanto endógenos del individuo como exógenos y de su interacción, con la finalidad de mantener la supervivencia de la especie a través del tiempo (Meza-Herrera, 2008).

3.3.1. Inicio de la pubertad

El inicio de la pubertad se define como la activación, o en algunas especies, la reactivación, del eje gonadotrópico o eje neuroendocrino en el que se involucra hipotálamo-hipófisis-gónadas (Ebling, 2005; Ojeda y Skinner, 2006; Plant y Witchel, 2006). Aunque los mecanismos moleculares que subyacen a la aparición de la pubertad siguen siendo desconocidas, los mecanismos de orientación incluyen una aparente reducción en la sensibilidad de los circuitos del hipotálamo a la retroalimentación de las acciones de los esteroides gonadales. El desencadenamiento de la pubertad implica un control preciso de los sistemas de neurotransmisión y neuromodulador, y además de las señales del estado nutricional; el desarrollo somático, y en algunas especies la época del año y el entorno social (Meza-Herrera *et al.*, 2007, 2008, 2010; Gámez-Vázquez *et al.*, 2008).

Se considera que el primer proceso a nivel neuroendocrino del arranque por el cual se da pauta para el inicio de la pubertad, es considerado un sistema complejo, que está determinado por los cambios en la síntesis y patrón de secreción de GnRH por las neuronas hipotalámicas. A su vez, la GnRH estimula la hipófisis, lo que resulta en un aumento del patrón de frecuencia y amplitud en la pulsatilidad de las hormonas gonadotrópicas: LH y FSH. Estas hormonas, a través de sus receptores localizados en las gónadas, aumentan la síntesis y secreción de esteroides sexuales quienes mantienen una retroalimentación ya sea negativa ó positiva del sistema neuroendocrino. Además de incrementar la estereodogénesis, la función de las gonadotropinas es aumentar la actividad gametogénica (Ojeda *et al.*, 2006; Meza-Herrera 2008; Meza-Herrera *et al.*, 2010a, b; Sepúlveda y Mericq, 2011).

3.3.2. Mecanismos neuroendocrinos en la secreción de GnRH

El aumento de la secreción de GnRH a nivel neuroendocrino sobre el inicio de la pubertad involucra numerosos mecanismos inhibitorios y estimulatorios que actúan sobre las señales de sinapsis de las

neuronas GnRH en el hipotálamo, además de comunicación con el sistema periférico. Actualmente se propone que el orden de la jerarquía de los eventos de la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, se encuentra coordinada por una serie de genes que codifican proteínas necesarias para la comunicación celular, entre los que destacan los genes OCT-2, TTF-1 y EAP-1 (Ojeda *et al.*, 2006; Tena-Sempere, 2009). Además de la interacción de las señales hormonas metabólicas como insulina, leptina, ghrelina, que impactan directamente sobre los procesos que involucran el proceso de pubertad. Por otro lado, la melatonina tiene un fuerte impacto sobre la actividad reproductiva, y es considerada como la *expresión neuroquímica del tiempo* (Goldman *et al.*, 2001; Simonneaux y Ribelayga, 2003). A su vez, la melatonina modula la reproducción mediante la regulación de la secreción de GnRH, sin actuar directamente sobre las neuronas GnRH (Malpaux *et al.*, 2001).

Los sistemas neuronales de mayor relevancia hasta el momento sobre el mecanismo de la regulación de la expresión de las neuronas de GnRH, son 1) los procesos estimulatorios que involucran glutamato, el péptido kisspeptina y su receptor acoplado a proteína G (GPR54), péptido neurocinina B, neuropéptido Y, los cuales ejercen funciones de neurotransmisión y neuromodulación (Ojeda *et al.*, 2006; Kauffman, 2009; Meza-Herrera *et al.*, 2010a, b); 2) Mientras que el proceso inhibitor de las señales sinápticas neuronales de mayor importancia es proporcionado por el ácido gama amino butírico (GABA), péptidos opioides y noradrenalina (Ojeda y Terasawa, 2002; Ojeda *et al.*, 2006; Sara, 2009; Coolidge, 2010), los que disminuyen su acción al momento de activarse la pubertad (Terasawa y Fernández, 2001; Gammon *et al.*, 2005; Terasawa, 2005); y 3) Sistema de células gliales, que actúa mediante factor de crecimiento transformador beta-1 (TGF- β 1), el IGF-I (factor de crecimiento análogo a insulina tipo I), el factor básico de crecimiento del fibroblasto (bFGF), y los miembros de la familia de los factores de crecimiento epidérmicos, el TGF α (factor de crecimiento y transformación alfa) TGF α , (Ojeda *et al.*, 2003; 2006; Tena-Sempere, 2009).

3.3.3. Los aminoácidos excitatorios en la actividad reproductiva

Los receptores de los aminoácidos excitatorios (NMDAR), son los encargados de mediar la principal neuro-transmisión excitatoria en el cerebro, siendo además importantes en la adquisición de la memoria, el aprendizaje y en algunos desórdenes neuro-degenerativos (Planells-Cases *et al.*, 1993; Montgomery *et al.*, 2005; Jacquard *et al.*, 2006; Long-Jun *et al.*, 2007). Los receptores de glutamato están localizados en una variedad de núcleos hipotalámicos críticos para la reproducción y la función neuroendocrina (Brann *et al.*, 1997; Mahesh *et al.*, 1999). El área preóptica (APO) del hipotálamo es considerada como la posible región donde los aminoácidos excitatorios (AAEs) ejercen su acción sobre la secreción de la GnRH (Gu y Simerly, 1997; Chakraborty *et al.*, 2003).

La GnRH es producida por neuronas cuyos cuerpos celulares se encuentran ubicados a nivel de la APO del hipotálamo y sus axones terminan a nivel del hipotálamo medio-basal y la eminencia media. La activación de los receptores NMDA mediante la administración de L-glutamato exógeno o sus análogos, NMDA (N-metil-D-aspartato) o NMA (N-metil-D, L-aspartato), resultan en la liberación de GnRH y subsiguiente liberación de LH desde la glándula pituitaria en roedores (Urbanski y Ojeda, 1987; Carbone *et al.*, 1992), primates (Gay y Plant, 1987) y en ovejas (Bucholtz *et al.*, 1996). Siendo considerado el núcleo antero-ventral-periventricular (AVPV) de la APO una región esencial para la retroalimentación hormonal ejercida sobre las hormonas gonadotróficas, que está mediada a través de la vía nerviosa. El AVPV parece enviar información directa a las neuronas secretoras de GnRH (Gu y Simerly, 1997; Gu *et al.*, 1999; Kia *et al.*, 2002; Ottem *et al.*, 2002). Ruiz y Kittok (2008) demostraron que NMDA se expresa más en la región rostral del hipotálamo del ovino, área en la cual se encuentran distribuidos los cuerpos celulares y axones de las neuronas productoras de GnRH. Estos resultados sugieren la participación de la vía glutamatérgica en la regulación de la reproducción de los ovinos.

3.3.4. La leptina y su efecto sobre la actividad reproductiva

La regulación neuroendocrina de la fertilidad de los mamíferos se rige por la liberación episódica de GnRH que actúa de una manera hipofisiotrópica para conducir y secretar LH y FSH de una manera pulsátil. Estas hormonas promueven la función gonadal masculina y femenina (Zhang *et al.*, 1994; Rowland y Morien, 1996). La regulación ambiental de la actividad neuronal de GnRH determina el estado reproductivo del individuo (Zhang *et al.*, 1994). Por ejemplo, durante los períodos de restricción de alimentos, la GnRH y la secreción de LH se reducen y la infertilidad puede ocurrir (Mizuno *et al.*, 1996; Baranowska *et al.*, 2001). Este estado se caracteriza por una baja concentración circulante de la hormona leptina secretada por los adipositos (Vasselli, 2001; Neary *et al.*, 2004). La leptina comunica la disponibilidad de combustibles oxidables en el sistema nervioso central (SNC) y provoca la disminución del apetito y aumento del gasto energético (Mizuno *et al.*, 1999), a través de las acciones del proopiomelanocortina (POMC) (Chua *et al.*, 1991; Mizuno y Mobbs, 1999) y el neuropéptido Y (Ebihara *et al.*, 1999) en las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo.

Además de la regulación del metabolismo, la leptina es necesaria para la función reproductiva. Los animales que carecen de leptina funcional, o de su receptor, muestran marcada supresión de la secreción pulsátil de LH y son estériles (Mizuno *et al.*, 1996; Schneider *et al.*, 2000; Korner *et al.*, 2001; Fruhbeck, 2006). La infertilidad puede ser revertida por el tratamiento con leptina exógena (Schneider *et al.*, 2002). Además, el tratamiento con leptina supera la reducción de la frecuencia del pulso de LH por el ayuno a corto plazo en ratas y primates (Schneider *et al.*, 1998). Sin embargo, la alimentación de animales en ayunas restaura el pulso de GnRH y de LH antes de aumentar los niveles de leptina (Schneider y Wade, 1989; Schneider y Zhou, 1999). Por lo tanto, hay múltiples vías involucradas entre el estado nutricional y la función reproductiva. De hecho, se ha demostrado

que los sustratos metabólicos, como la glucosa y los ácidos grasos son importantes para el mantenimiento del sistema reproductor (Ahima *et al.*, 1996; Casanueva y Dieguez, 1999).

Mientras que el receptor de leptina (LEPR) y sus isoformas se expresan ampliamente en el cerebro y la periferia (Ahima *et al.*, 1997; Moschos *et al.*, 1997; Casanueva y Dieguez, 1999), inyecciones intracerebroventriculares (icv) de leptina son suficientes para superar tanto el apetito y efectos en la reproducción de la deficiencia de leptina (Chehab *et al.*, 1996; Cunningham, 1999), mientras que la infusión central de antisuero de leptina imita los efectos del ayuno (Mannucci *et al.*, 1998). Sin embargo, en un experimento en el que se han eliminado los LEPRs de las neuronas del cerebro utilizando transgénicos condicionales, el 70-80% de los ratones permanecieron fértiles (McMinn *et al.*, 2005). La isoforma LEPR-B se expresa fuertemente en el hipotálamo y otras regiones del cerebro (Yura *et al.*, 2000). La mayoría de las líneas de evidencia indican que las neuronas GnRH no expresan LEPRs, pero esto aún no se ha demostrado de forma concluyente. Los LEPRs aún no se han detectado en las neuronas GnRH en vivo, como se evaluó en ratas por inmunofluorescencia (Isozaki *et al.*, 1999) y en los monos por hibridación *in situ* (Schneider *et al.*, 1998). Análisis de PCR en tiempo real (PCR-TR) reveló la expresión de ARNm LEPR en neuronas de GnRH (Casanueva y Dieguez, 1999; Popovic *et al.*, 2001). Por otra parte, la inhibición de la enzima quinasa Janus-2, anula los efectos de la leptina sobre la actividad neuronal de GnRH, dado que la enzima Janus-2, es responsable de la fosforilación de la leptina-dependiente y que a su vez es transductor y activador de la transcripción de STAT-3, dentro de las neuronas GnRH (Lloyd *et al.*, 2001). Además, la leptina puede estimular la secreción de GnRH del hipotálamo, incluso cuando se dispersa en células individuales (Mann y Plant, 2002), lo que sugiere las acciones directas de leptina en las neuronas GnRH.

3.3.5. Péptido kisspeptina y neurocinina B

El neuropéptido kisspeptina, el cual es codificada por el gen *Kiss1*, es considerado un componente crítico para alcanzar la pubertad y se reconoce que también es un potente estimulador de la secreción de GnRH en el hipotálamo en los mamíferos (Kauffman *et al.* 2007; Popa *et al.*, 2008). Al respecto, la mutación del gen *Kiss1*, la cual inhibe la secreción del péptido en humanos y ratones, los cuales no expresan la pubertad, permaneciendo estériles en la etapa adulta (Seminara *et al.*, 2003; Semple *et al.*, 2005; Kauffman *et al.*, 2007), mientras que la administración de kisspeptina en ratones y monos pre-púberes se induce la secreción de gonadotrofina precoz (Navarro, *et al.*, 2004; Shahab *et al.*, 2005). Además, la expresión hipotalámica de *Kiss1* y su receptor GPR54 se incrementan con la madurez puberal en roedores y humanos (Navarro *et al.*, 2004; Han *et al.*, 2005; Shahab *et al.*, 2005; Clarkson y Herbison, 2006).

Por otra parte, la expresión de *Kiss1* en el núcleo AVPV es estimulado por los esteroides gonadales (Smith *et al.*, 2005a, b; Kauffman *et al.*, 2007). Esta regulación diferencial de *Kiss1* en AVPV, por los esteroides puede ser la base de los mecanismos celulares para llevar a cabo el control de retroalimentación positiva y negativa de la secreción de GnRH, respectivamente (Kauffman *et al.*, 2007; Popa *et al.*, 2008; Smith, 2009).

Además de la kisspeptina, la neurocinina B (NKB), una taquicinina codificada por el gen *Tac2*, recientemente se ha relacionado con el control de la pubertad y la reproducción. En roedores, ovejas y primates, NKB se expresa en el área de AVPV, donde se localizan las neuronas kisspeptina (Chawla *et al.*, 1997; Goodman *et al.*, 2007;). Además, los receptores NK3 afines a NKB se expresan en las neuronas de GnRH (Krajewski *et al.*, 2005; Todman *et al.*, 2005). Por otra parte, como el ARNm de *Kiss1*, el ARNm de *NKB* en AVPV aumenta con gonadectomía (Dellovade y Merchenthaler, 2004; Sandoval-Guzmán *et al.*, 2004; Rometo y Rance, 2008), junto con un aumento

en LH, lo que sugiere que la señalización de NKB estimula al eje reproductivo. De hecho, humanos que carecen de señalización NKB/NK3 han demorado el inicio de la pubertad y la fertilidad (Topaloglu *et al.*, 2009). A pesar del papel que posee NKB en la regulación de la pubertad y la reproducción, hay poca información sobre su mecanismo de acción en el cerebro (Kauffman *et al.*, 2009).

3.4. Glucosa

La principal fuente energética requerida para llevar a cabo los procesos y mecanismos fisiológicos del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas tanto en hembras como machos es la glucosa (Burdakov y Lesage 2010) (Figura 2). Por lo tanto, el control preciso del consumo de energía, almacenamiento y transporte de glucosa es indispensable para mantener cada uno de los procesos en las diferentes etapas y mantener las concentraciones en plasma dentro de los rangos fisiológicos normales (Jordán *et al.*, 2010).

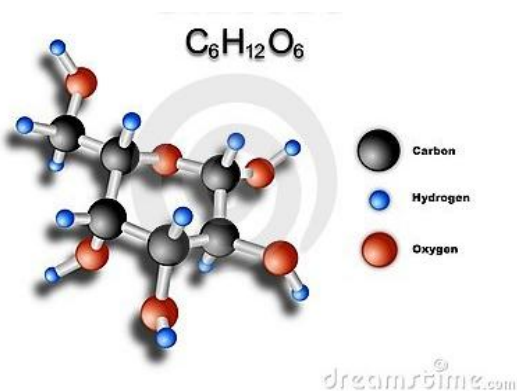


Figura 1. Estructura tridimensional de la glucosa (Fuente: disponible en: <http://es.dreamstime.com/foto-de-archivo-mol-eacutecula-de-la-glucosa-image11063520>)

3.4.1. El sistema nervioso central y la concentración de glucosa

La comunicación del estado nutricional del cuerpo por la señalización de los órganos periféricos al sistema nervioso central (SNC) es primordial para un buen comportamiento reproductivo; siendo el SNC quien provee el inicio de respuestas en el comportamiento metabólico y sus procesos clave

para el mantenimiento de la homeostasis energética. El hipotálamo, y en particular el núcleo arcuato (ACR), es un sitio caracterizado por una discontinua barrera hematoencefálica, la que permite acceso directo de la circulación de las hormonas y nutrientes al SNC (Banks, 2006). Por lo tanto, el hipotálamo es un sitio primario potencial de convergencia e integración de nutrientes relacionados con las señales, que incluyen entradas neuronal centrales y periféricas, así como las señales hormonales (Sanchez-Lasheras, *et al.*, 2009). El estado nutricional está influenciado no solo por la comunicación de los sustratos, sino también por señales de las hormonas insulina, leptina, ghrelina, las cuales indican el aumento de glucosa y lípidos, y se incorporan en los circuitos neuronales del hipotálamo. Por lo tanto, los nutrientes son fuente para regular la actividad de la ingesta de alimentos, el gasto energético y la homeostasis de la glucosa (Jordán *et al.*, 2010).

3.4.2. El hipotálamo sensor central de la detección de glucosa

La primera demostración de que el cerebro está involucrado en el control de los niveles de glucosa en la sangre fue proporcionada por Bernard (1855), quien demostró que las lesiones del hipotálamo induce la hiperglucemia en los perros. Anand *et al.*, (1964) y Oomura *et al.*, (1969) identificaron de forma independiente las neuronas del hipotálamo capaces de modular la actividad de activación en respuesta a cambios en las concentraciones de glucosa extracelular (Anand *et al.*, 1964; Oomura *et al.*, 1969). Esencialmente hay dos tipos de neuronas sensibles a la glucosa y que pueden controlar los cambios en los niveles de glucosa en la sangre: neurona glucosa-estimuladora (GE), cuya tasa de activación es aumentada por la elevación de las concentraciones de glucosa extracelular, y las neuronas glucosa-inhibitorias (GI), que se activan cuando las concentraciones de glucosa disminuyen (Oomura y Yoshimatsu, 1984). Ambos tipos de neuronas se encuentran ampliamente distribuidas en todo el cerebro, pero una alta concentración de estas se localiza en los núcleos del hipotálamo, que están involucrados en el control de la homeostasis energética.

3.4.3. Las neuronas sensoriales de la glucosa

Las neuronas GE son más abundantes en el núcleo ventromedial (VMN), el núcleo arcuato (ARC), y núcleo paraventricular (PVN), mientras que las neuronas GI se encuentran principalmente en el hipotálamo lateral (LH), la zona media del ARC y PVN (Silver y Erecinska, 1998). En el ARC de humanos, las neuronas GE y GI son sensibles a concentraciones de glucosa en un rango bajo (0-5 mM) o de mayor rango (5-20 mM), estas se conocen como neuronas alta glucosa-estimuladora (HGE) o neuronas HGI (glucosa-inhibitoria), respectivamente (Fioramonti *et al.*, 2004; Penicaud *et al.*, 2006). Las neuronas GE y GI también están presentes en el tronco cerebral, en particular en el área postrema (AP), el núcleo tracto de aislamiento (NTS), y el núcleo motor dorsal del vago (DMNX) (Marty *et al.*, 2007). El NTS representa un nodo fundamental de convergencia que integra varias señales de la periferia y las transmite al hipotálamo. Las neuronas en el NTS son sensibles a pequeñas variaciones en las concentraciones séricas de glucosa y pueden ser reguladas por la actividad del hipotálamo, ya que las neuronas se proyectan ampliamente en los núcleos del hipotálamo implicados en el control de los niveles de glucosa en plasma y la ingesta de alimentos (Norgren, 1978).

Los circuitos neuronales del ARC, se encuentran entre los más estudiados, los cuales son fundamentales en la regulación central de la homeostasis energética. Para llevar a cabo dicha regulación energética, se cuenta con dos poblaciones neuronal opuestas: 1) Las neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC), y 2) neuronas sintetizadoras del péptido relacionado con agouti/neuropéptido Y (AgRP/NPY) (Gropp *et al.*, 2005; Konner *et al.*, 2009). Las neuronas POMC, sintetizan distintos tipos de péptidos bioactivos, y su producción depende del patrón de expresión de la enzima convertasa prohormona (Zhou *et al.*, 1993). Entre ellos están las hormonas melano-estimulantes u hormonas del tipo (a, b, y c-MSH). Tanto a-MSH y b-MSH actúan sobre los

receptores de melanocortina (MC-R) tipo 3 y 4, que se expresan en la ARC, el PVN, LH, VMN, y el área dorsomedial del hipotálamo (Adán *et al.*, 1994; Mountjoy, 1994). Las a- y b-MSH reducen la ingesta de alimento y aumentan el gasto energético tanto en animales como en humanos (Fan *et al.*, 1997; Biebermann *et al.*, 2006; lee *et al.*, 2006).

La segunda población neuronal, clave en la regulación energética, son las neuronas orexigénicas que sintetizan a los péptidos AgRP/NPY, en las cuales el NPY es un potente estimulador del consumo de alimentos y estimula la reducción del gasto energético (Clark *et al.*, 1984; Stanley y Leibowitz, 1984). Por su parte, el AgRP actúa como un agonista inverso de los MC3/4-R y evita el efecto anoréxico de MSH (Ollmann, 1997).

3.4.4. Glucosa extracelular y neuronas AgRP/NPY

Además de la regulación energética a nivel neuronal por las hormonas insulina, leptina y ghrelina, los dos tipos de neuronas anteriormente descritas representan un prototipo sensorial de glucosa. Esto a la identificación de poblaciones neuronales marcadas genéticamente mediante grabaciones electrofisiológicas, en las cuales se ha demostrado que el aumento de los niveles extracelulares de glucosa inhibe las neuronas AgRP/NPY y estimula las neuronas POMC (Muroya *et al.*, 1999; Ibrahim *et al.*, 2003; Fioramonti *et al.*, 2007; Mountjoy *et al.*, 2007). Esta elevación de glucosa extracelular, resulta en la disminución del consumo de alimento e incremento en el gasto energético, como un mecanismo, en el cual se involucran las neuronas hipotálamicas, como fuente de regulación de la homeostasis de la glucosa.

3.5. Colesterol

El colesterol es el esteroide más abundante en el cuerpo humano (Figura 2). Poulletier de la Salle descubrió el colesterol en los cálculos biliares en 1769, aunque fue el químico francés Chevreul,

quien lo llamó colessterina (del griego khole, bilis, y stereos, sólido). Sin embargo, no fue hasta el año 1888, cuando Reinitzer descubrió la presencia de un grupo hidroxilo y pasó a llamarse colesterol (Santamaría *et al.*, 2009). El colesterol es un molécula compuesta por 27 átomos de carbonos, con un núcleo formado por cuatro anillos condensados, tres de los cuales poseen seis átomos de carbono y el cuarto únicamente cinco, incluyendo un grupo hidroxilo y una cadena lineal triterpeno (Santamaría *et al.*, 2009).



Figura 2. Estructura tridimensional del colesterol. (Fuente: disponible en: http://www.stockphotos.mx/image.php?img_id=12012872&img_type=1)

3.5.1. Los transportadores del colesterol en plasma

Los lípidos neutros mayoritarios (triglicéridos y ésteres de colesterol) son insolubles en el medio acuoso y deben estar cubiertos por moléculas anfipáticas (hidrofílicas e hidrofóbicas) para poder ser transportados en la sangre. Estas moléculas se denominan lipoproteínas, que son agregados esféricos que contienen apoproteínas (Apo), colesterol libre y fosfolípidos alrededor del núcleo, donde se alojan las sustancias hidrofóbicas, que se hacen así solubles en el agua (Santamaría *et al.*, 2009). Las Apo actúan como componentes de superficie de la partícula, como enzimas clave del metabolismo lipídico en sangre, o como ligandos de receptores de membrana que promueven la unión y la captación de lipoproteínas. La composición en Apo es característica de cada una de ellas.

Basándose en la separación por gradiente de densidad, las lipoproteínas se clasifican en cinco tipos: Quilomicrones (QM); Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), Lipoproteínas de baja densidad (LDL), y Lipoproteínas alta densidad (HDL) (Santamaría *et al.*, 2009).

3.5.2. Los transportadores intracelulares de colesterol

La cantidad de colesterol absorbida puede ser controlada por una familia de transportadores (familia ABC) que se localiza en las membranas de los enterocitos. Estas proteínas vierten el colesterol al lumen intestinal desde el interior del enterocito. Entre las ABC encontramos a los ABCG5 y ABCG8, que son transportadores de la membrana intestinal que forman un heterodímero capaz de verter fitosteroles y colesterol fuera del enterocito. Estas proteínas están también presentes en el hígado, donde facilitan el transporte de estas moléculas a la bilis (Chen, 2001; Ory, 2004; Hui y Howles, 2005). Por otro lado, el ABCA1 parece ser proveedor de colesterol desde los enterocitos a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), y no tanto responsable de la secreción de colesterol al lumen intestinal (Mulligan *et al.*, 2003). Mientras que el Niemann-Pick C-1 like-1 (NPC1L1) es un transportador específico (Altmann *et al.*, 2004), y la proteína microsomal transportadora de triglicéridos y colesterol (MTP) tiene la función de ensamblaje en las ApoB48 en enterocitos y de ApoB100 en hepatocitos (Kumar y Mansbach, 1997; 1999)

3.5.3. Regulación de los transportadores intracelulares

En lo que respecta a la captación de colesterol mediada por proteínas, el NPC1L1 está regulado por la proteína de unión al elemento de respuesta de los esteroides (SREBP2) (Alrefai *et al.*, 2006) y el receptor X hepático/receptor X retinoides (LXR/RXR) (Duval *et al.*, 2006). El receptor scavenger de clase B tipo I (SRBI) que es selectivo para HDL, parece estar también regulado por LXR/RXR a nivel intestinal (Malerod *et al.*, 2002). Por otro lado, las proteínas encargadas de expulsar los esteroides al

exterior del enterocito (ABCG5/G8) están fuertemente reguladas por LXR/RXR (Repa *et al.*, 2002). Dentro de la misma familia, el ABCA1 está también regulado por LXR/RXR (Repa *et al.*, 2000; Schwartz *et al.*, 2000; Venkateswaran *et al.*, 2000), el cual a su vez podría estar regulado por el receptor activado por proliferadores de peroxisomas α - γ (PPAR α - γ) (Chawla *et al.*, 2001; Chinetti *et al.*, 2001). En el caso del MTP, se han realizado estudios en hepatocitos aislados que demuestran el posible papel de ciertos receptores nucleares en su regulación, entre ellos, se encuentra la proteína de unión al elemento de respuesta de los esteroides SREBP, tanto el SREBP1 como el SREBP2, podrían estar implicados, entre otros (Sato *et al.*, 1999).

3.5.4. El colesterol y su función estructural

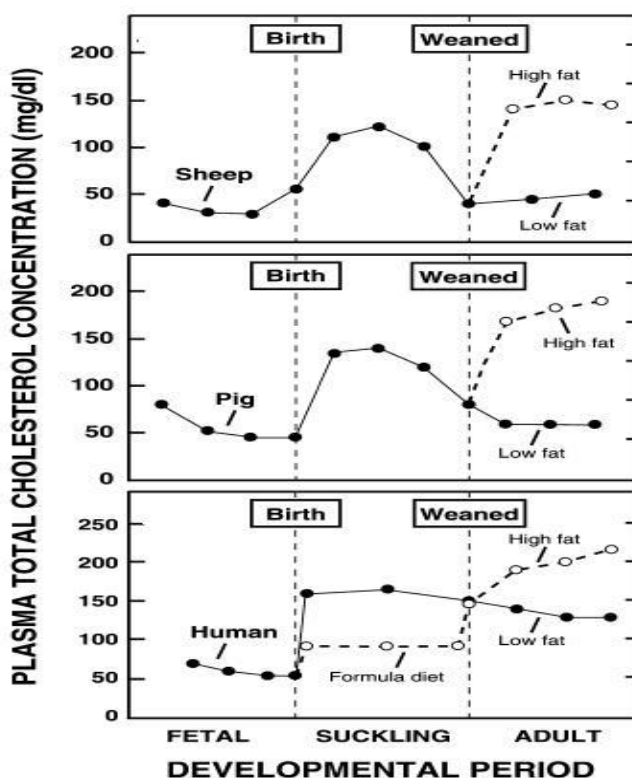
El colesterol realiza varias funciones en las células (Schroeder *et al.*, 1996; Martínez *et al.*, 2001; Dietschy y Turley, 2004), como es la modulación de la fluidez y permeabilidad de las membranas biológicas (Ikonen, 1997; Ilicum y Munn, 1999; Dietschy y Turley, 2004), es precursor de hormonas esteroideas (Hu *et al.*, 2010), de los ácidos y sales biliares, y modifica covalentemente algunas proteínas (Santamaría *et al.*, 2009). Quizás la de mayor importancia de acuerdo a la cantidad que se utiliza es la función estructural, dado que en individuos adultos, más del 90% del colesterol en el organismo tiene la forma no esterificado y se localiza en las membranas, mientras que sólo un 7% circula por el plasma. Como consecuencia de ello, en el ser humano, la concentración media de colesterol no esterificado en el sistema nervioso central (SNC) es mayor que en cualquier otro tejido (23 mg g⁻¹). A pesar de que el SNC sólo representa el 2.1% del peso corporal (PC), contiene 23% de los esteroides presentes de las fuentes en todo el cuerpo. (Dietschy y Turley, 2004; Santamaría *et al.*, 2009).

3.5.5. Concentración de colesterol en plasma a través del tiempo

Aunque la concentración de colesterol en las membranas plasmáticas de la mayoría de los órganos del cuerpo se mantiene constante, la concentración de esterol que circula en las lipoproteínas varía notablemente durante los períodos de desarrollo fetal, lactancia y adulto (Dietschy y Turley, 2004). Por lo general, durante el desarrollo fetal tanto el TC y los niveles de LDL disminuyen al final de la gestación (Davis y Forte, 1982; Johansson y Karlsson, 1982; Parker *et al.*, 1983; Cavender *et al.*, 1995). Por ejemplo, a lo largo de desarrollo fetal en los corderos, la disminución de TC va de los 40 mg dL⁻¹ a 25 mg dL⁻¹ y LDL se reduce de 25 mg dL⁻¹ a sólo 10 mg dL⁻¹ (Cavender *et al.*, 1995). Descensos similares se observan tanto en los fetos de cerdos y humanos (Davis y Forte, 1982; Johansson y Karlsson, 1982; Parker *et al.*, 1983).

Sin embargo, en el inicio de la lactancia, los niveles de esteroides en plasma aumentan rápidamente de 2 a 4 veces. En humanos recién nacidos se ha observado una ingesta 18 mg de colesterol /día/ kg-1 de peso corporal; mientras que la síntesis endógena del recién nacido es similar a 25 mg / día / kg-1, por lo que la ingesta de colesterol de la dieta es de 72% de la síntesis endógena (Grobe-Einsler, 1982; Wong *et al.*, 1993). Debido a la relativamente grande cantidad de colesterol en la dieta (y triglicéridos), el TC y LDL rápidamente aumentan a 170 y 90 mg dL⁻¹, respectivamente, sin suprimir la síntesis endógena de colesterol (Cruz *et al.*, 1991; Wong *et al.*, 1993). Sin embargo, al ingerir alimento con bajo contenido de colesterol por el recién nacido, la ingesta de colesterol de la dieta se reduce a sólo 2 mg / día / kg-1 (8% de la síntesis endógena), y los niveles de TC y LDL-C se aumentan tan sólo a 95 y 35 mg / dL⁻¹, respectivamente (Hayes *et al.*, 1992; Wong *et al.*, 1993; Cruz *et al.*, 1994). Por lo tanto, todas las especies muestran un marcado aumento en la concentración de colesterol en plasma durante el período de amamantamiento (Dietschy y Turley, 2004).

Del mismo modo, en prácticamente todas las especies, tanto las concentraciones de TC y LDL rápidamente disminuyen una vez que los animales jóvenes son destetados y expuestos a las dietas que normalmente son muy bajas en contenido de colesterol y triglicéridos. Fuertes descensos se observan en terneros, corderos, lechones y en menor medida los seres humanos (Carroll y Hamilton, 1973) (Gráfica 6). Sin embargo, también estas mismas especies, estados hipercolesterolémicos pueden ocurrir con el destete y ser expuestos a dietas que contienen grandes cantidades de colesterol y triglicéridos.



Gráfica 6. Concentraciones de colesterol total en plasma en etapa fetal, amamantamiento y adulto en algunas especies. Fuente: Dietschy y Turley (2004).

3.5.6. Síntesis de hormonas esteroidales

El colesterol es el material de partida para la biosíntesis de las hormonas esteroides; estas sustancias solubles en grasa, de bajo peso molecular tienen diversas funciones fisiológicas importantes. Hay cinco clases principales de hormonas esteroidales: la testosterona (andrógenos), estradiol (estrógeno), progesterona (progestina), cortisol / corticosterona (glucocorticoide), y la aldosterona (mineralocorticoides). La testosterona y la dihidrotestosterona, su metabolito más potente (DHT), la progesterona y el estradiol se clasifican como los esteroides sexuales, mientras que el cortisol/corticosterona y aldosterona se conocen colectivamente como los corticosteroides y (Payne y Hales, 2004; Pikuleva, 2006; Miller, 2008).

La glándula suprarrenal produce los corticosteroides y andrógenos (dihydroepiandrosterona [DHEA] y androstendiona), la aldosterona es producida por las células de la capa de la zona glomerulosa, cortisol/corticosterona es producida principalmente por las células de la capa de la corteza suprarrenal, zona fasciculada y la DHEA suprarrenales, mientras que androstenediona es sintetizada por las células de la capa de zona reticular (Stocco y Clark, 1996; Miller, 1998; Azhar y Reaven, 2002; Payne y Hales, 2004).

Las células de la granulosa del ovario, sintetizan principalmente progesterona, y su metabolito 20 α -hidroxiprogesterona, y estradiol. Las células de la teca sintetizan predominantemente andrógenos, y las células lúteas del ovario segregan y sintetizan progesterona, y su principal metabolito 20 α -hidroxiprogesterona, mientras que las células de Leydig testiculares son el sitio de la producción de testosterona (Stocco y Clark, 1996; Miller, 1998; Azhar y Reaven, 2002; Payne y Hales, 2004). La progesterona es sintetizada por el cuerpo lúteo durante las primeras 6-8 semanas de gestación, pero durante el embarazo, la principal fuente de la progesterona es la placenta, en la gran mayoría de las especies, exceptuando a la cabra (Conley y Mason, 1990; Strauss *et al.*, 1996).

El cerebro también sintetiza esteroides *de novo* de colesterol a través de mecanismos que son al menos parcialmente independientes de la periférica de células esteroideogénicas (Mellon y Vaudry, 2001; Tsutsui, 2008). Tales esteroides se conocen comúnmente como neuroesteroides (Mellon y Vaudry, 2001; Tsutsui, 2008; Rego *et al.*, 2009).

El proceso de la esteroideogénesis ovárica, suprarrenal y testicular esta regulado por la acción de las hormonas sintetizadas y secretadas por el hipotálamo-hipófisis, además de la implicación de la disponibilidad de colesterol que es un requisito fundamental para la óptima producción de hormonas esteroides. Las células en tejidos androgénicos, tienen el potencial para obtener el colesterol para la síntesis de esteroides por lo menos cuatro fuentes potenciales: a) colesterol sintetizado *de novo* a partir de acetato, b) el colesterol del plasma obtenido de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y alta densidad de la lipoproteína (HDL), c) el colesterol derivado de la hidrólisis de ésteres de colesterol almacenado en forma de gotas de lípidos, y d) el colesterol interiorizado de la membrana plasmática (Hu *et al.*, 2010).

Aunque los tres principales órganos androgénicos, testículos, suprarrenales y ovarios, puede sintetizar el colesterol *de novo* bajo la influencia de la hormona del gonadotropica, las glándulas suprarrenales y los ovarios utilizan preferentemente el colesterol suministrados a partir de plasma de LDL y HDL a través del receptor de LDL mediada por la vía endocítica y SR- BI-mediada por la vía selectiva, respectivamente (Charreau *et al.*, 1981; Azhar *et al.*, 1984, 2003; Rainey *et al.*, 1986; Golos y Strauss, 1988; Azhar y Reaven, 2002; Goldstein y Brown, 2009).

El uso de LDL o HDL como fuente de colesterol para la esteroideogénesis parece ser dependiente de las especies; los roedores utilizan preferentemente la vía SR-BI/selectiva mientras que los humanos, cerdos y ganado vacuno emplean principalmente la vía endocítica LDL mediante sus receptores

para satisfacer su necesidad de colesterol para la síntesis de esteroides. En contraste, la síntesis de andrógenos (testosterona) en las células de Leydig depende en gran medida del uso de colesterol endógeno sintetizado (Azhar y Reaven, 2002; Goldstein y Brown, 2009).

3.5.7. Sales biliares

Los ácidos biliares (AB) son sintetizados en el hígado, formando ácido cólico (31%) y quenodesoxicólico (45%) (AB primarios). Estos AB primarios, se originan a partir de colesterol sintetizado de *ново*, se conjugan tanto con glicina como con taurina formando los AB conjugados. Estos últimos son transportados hacia el polo canalicular del hepatocito y secretados hacia la bilis en contra de gradiente de concentración mediante la acción de una bomba de flujo de sal biliar (BSEP) (Meier y Stieger, 2002). En la vesícula biliar se almacenan hasta que la hormona colecistocinina provoca la contracción de la musculatura lisa de la vesícula y, como consecuencia, la liberación de su contenido al duodeno. Es en el duodeno donde las bacterias intestinales desconjugan o deshidroxilan los AB, convirtiéndolos en AB secundarios principalmente ácido desoxicólico (DCA) y ácido litocólico (LCA) (Russell, 2003).

3.5.8. El colesterol y el desarrollo embrionario

El colesterol es indispensable en la embriogénesis, principalmente en el desarrollo del SNC. Se han estudiado varios tipos de defectos morfológicos que han mostrado que la carencia de colesterol produce alteraciones, principalmente genéticas. La inhibición de enzimas relacionadas con el metabolismo como son HMG-CoA reductasa, D7-hidroxicolesterol reductasa, producen malformaciones fetales (Martínez *et al.*, 2001). Otra forma en la que el colesterol interviene en el desarrollo del embrión es mediante la alteración de su transporte y captación (Herz *et al.*, 1997; Farese y Herz, 1998). Los embriones de ratones con mutaciones en Apo-B y su receptor a megalina muestran defectos en los que se involucra al SNC, esto debido a que el receptor a megalina se

localiza en el epitelio neuronal, por lo tanto existe una deficiencia en el transporte del colesterol exógeno al neuroepitelio, lo cual causa las anomalías en el SNC (Hammad *et al.*, 2000). Las mutaciones en el receptor SR-BI son letales, dado que es un receptor selectivo, el cual participa en el intercambio de lípidos entre la madre y el feto (Martínez *et al.*, 2001).

3.6. Betacaroteno

3.6.1. Los carotenoides en la naturaleza

Los carotenoides son después de la clorofila, las moléculas más ampliamente distribuidas en la naturaleza. Se les encuentra en todo el reino vegetal, tanto en tejidos fotosintéticos como no fotosintéticos, así como en bacterias, algas, hongos, insectos y animales. (Fraser y Bramley, 2004; Nozière *et al.*, 2006). Estos últimos no son capaces de sintetizarlos y los incorporan a través de la dieta. Los carotenoides se localizan en las células vegetales en el interior de orgánulos especializados, cloroplastos y cromoplastos; en los primeros acompañan a las clorofilas. En el caso de los frutos maduros, los carotenoides se acumulan en los plastoglóbulos de los cromoplastos de forma masiva y es donde la diversidad estructural alcanza un mayor grado (Mínguez *et al.*, 2011).

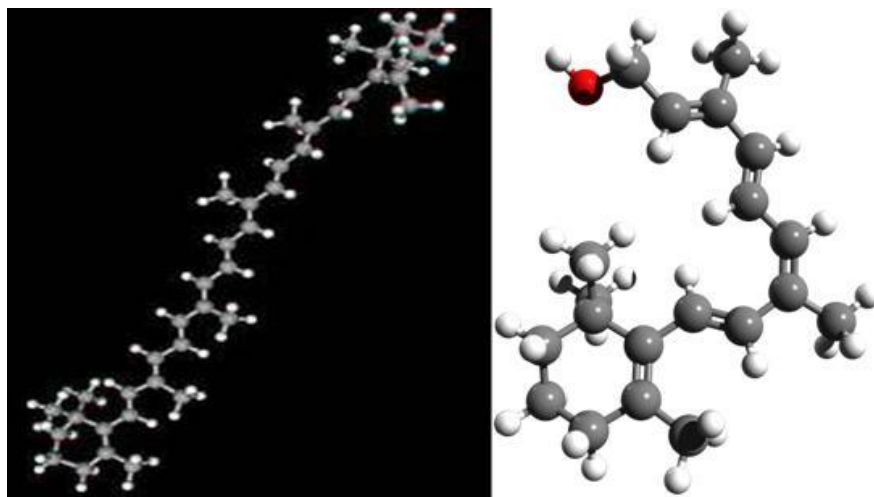


Figura 3. Estructura tridimensional de B-caroteno (izq.) y retinol (der). (Fuente: disponible en: <http://alcaerlamedianoche.blogspot.com/2010/11/el-beta-caroteno.html>)

La principal función biológica de los carotenoides es la de servir como pigmentos accesorios en los procesos de fotosíntesis, y como sustancia fotoprotectora; mediante los cromóforos, extensos sistemas de dobles enlaces conjugados de la cadena polienoica de carotenoides, cuya capacidad de absorción de luz da lugar a los llamativos y característicos colores de estos pigmentos. Además, actúa inhibiendo la propagación de especies reactivas de oxígeno y otros radicales libres, por tanto impidiendo la acción nociva de éstos a nivel celular. En los animales, este conjunto de pigmentos presenta varias actividades biológicas muy importantes desde el punto de vista nutricional y fisiológico (Fraser y Bramley, 2004; Noziere *et al.*, 2006;).

Como se ha mencionado anteriormente, los animales no pueden sintetizar carotenoides *de novo* aunque sí metabolizarlos a vitamina A (retinol), siempre y cuando reúnan los requisitos estructurales necesarios para ello, esto es, un anillo tipo β no sustituido. Aproximadamente un 10% de los carotenoides cumplen esta configuración, siendo el β -caroteno y β -criptoxanteno, los más representativos (Mínguez *et al.*, 2011) (Figura 3). El número de dobles enlaces conjugados y la presencia de diferentes grupos funcionales determinará en última instancia las características espectroscópicas propias de cada pigmento (Mínguez *et al.*, 2011).

3.6.2. Concentración de betacaroteno en forrajes

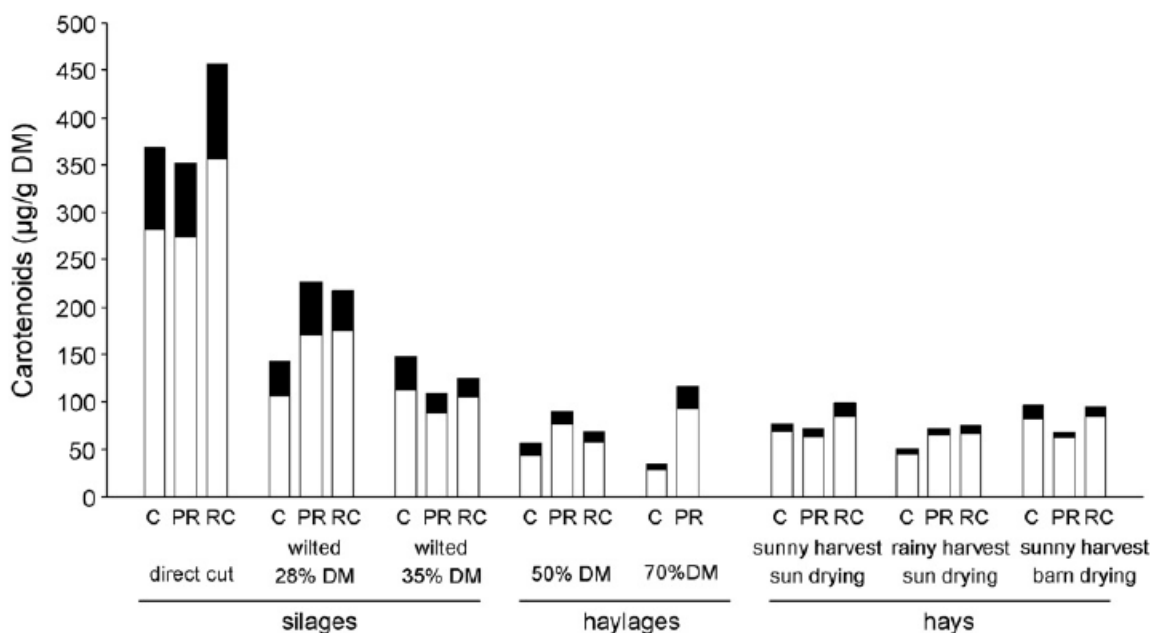
La concentración de carotenoides en los forrajes depende de su síntesis y degradación en la planta. La síntesis se da a partir de la formación de isopreno y ocurre en muchos niveles de la planta (Armstrong y Hearst, 1996). Se estima que la producción anual de carotenoides en la naturaleza es de 10^8 Ton⁻¹ (Gandul y Mínguez, 1996). El betacaroteno (BC) es un componente importante de las plantas verdes tales como pastos y forrajes (Latscha, 1990). Sin embargo el contenido de BC en los forrajes es variable (Bieber-Wlaschny, 1988).

Además existen otros factores que intervienen en la concentración de carotenoides, de acuerdo a la especie, los niveles de carotenos varían de 5-10 veces (Morrison, 1954; Livingston *et al.*, 1968b). Los principales carotenos identificados en análisis de cultivos forrajeros son: luteína, zeaxantina, xantofila identificada como epiluteína y trans- β -caroteno. Al analizar el contenido de carotenos sobre *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne* y *Trifolium pratense*, la proporción almacenada de luteína, zeaxantina, epiluteína y betacaroteno fue de 630, 120, 80 y 170 g kg⁻¹, respectivamente, y esta proporción varía en poco grado en las diversas especies forrajeras (Chauveau-Duriot *et al.*, 2005). La violamxantina, anteraxantina y 13-cis-beta-caroteno fueron detectados en pastos naturales por Calderón *et al.*, (2006) quienes identificaron luteína, epiluteína, all-trans-beta-caroteno y 13-cis-beta-caroteno en una proporción de 490, 90, 110 y 40 g kg⁻¹ del total de carotenoides, respectivamente. Mientras que Prache *et al.* (2003) reportaron pequeñas diferencias en el contenido de α -caroteno en pastos naturales.

Park *et al.*, (1983) observaron 50% más caroteno en *Bromus inermis* y *Phalaris arundinacea* que en *Agropyron repens*-hibrido, mientras que Chauveau-Duriot *et al.* (2005) observaron que *Trifolium pratense* contiene 25% más carotenos que *Dactylis glomerata* o *Lolium perenne* (Gráfica 7). En pastos tropicales, no se observaron diferencias en las concentraciones de BC y luteína entre *Cynodon dactylon* y *Digitaria decumbens*. Sin embargo, los datos obtenidos sobre las concentraciones de carotenoides, no proporcionan una conclusión precisa sobre las diferencias sistemáticas entre las especies cultivadas y pastos naturales, o sobre gramíneas y leguminosas. Además, la fertilización con N incrementa la concentración de caroteno; de acuerdo a estos autores, podría deberse a la actividad de los carotenos en la biosíntesis de proteínas.

Entre otros factores que intervienen en la variación del contenido de BC está la estación del año, como en el caso de la alfalfa que existe mayor concentración en marzo/abril (349 mg kg⁻¹) vs mes

julio (251 mg kg^{-1}) (Williams *et al.*, 1998). De igual forma, el contenido de BC varía según la edad de la planta, como lo reporta Waghorn y Knight (1992) al encontrar mayor concentración de BC en el raygrass inmaduro vs maduro.



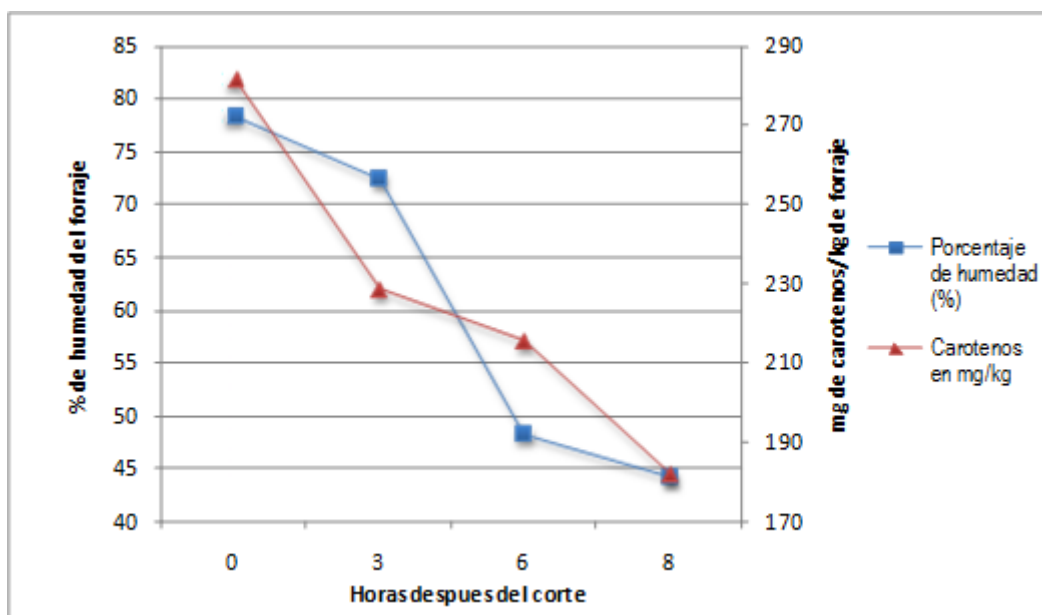
Gráfica 7. Efecto de los procesos de preservación de forrajes cultivados sobre las concentraciones de xantofilas (□) y B-caroteno (■); en C= *Dactylis glomerata*; PR = *Lolium perenne*; RC= *Trifolium pratense*. Chauveau-Duriot *et al.* (2005).

Diferencias entre las especies sobre el contenido de carotenos, son menos importantes que las diferencias del contenido de carotenos cuando éstas se someten a un proceso de secado. La degradación ocurre rápidamente por oxidación, principalmente por alta exposición a la radiación solar. En forrajes secos expuestos al sol, decrece fuertemente la concentración de carotenoides, especialmente cuando éstos son humedecidos por la lluvia durante el henificado. Chauveau-Duriot *et al* (2005) observaron en promedio una pérdida de 83% de carotenoides entre el corte directo del ensilado y henificado. La pérdida de luteína y epiluteína ocurre en menor grado que para la zeaxantina y caroteno. Esta pérdida de carotenoides es principalmente por la radiación solar, debido a la exposición a los rayos UV, que son capaces de destruir todos los carotenos (Cardinault *et al.*,

2004). Sin embargo, moderadas pérdidas de carotenoides ocurre durante el almacenamiento del heno (Bruhn y Oliver, 1978) debido probablemente a la presencia de oxígeno.

El ensilado de maíz es bajo en carotenoides, con concentraciones de epiluteína, luteína, zeaxantina, BC y total de carotenoides, de 3-10, 25-37, 6-10, 24-35 y 70-80 mg kg⁻¹ MS, respectivamente. Independientemente del marchitamiento, el proceso de ensilado disminuye en varios niveles la concentración de carotenoides. La pérdida de carotenoides es dependiente del pH y favorecida por la condición aeróbica. La pérdida de carotenoides es superior en leguminosas que en pastos cuando el pH es alto (pH=5) y cuando esto se adiciona el tiempo en el retraso al silo y aumenta el tiempo de almacenamiento en el silo, las pérdidas de carotenos incrementan. La máxima pérdida puede estar alrededor del 80% de la concentración inicial, pero cuando se hace el ensilado, las pérdidas en la concentración son generalmente del 20%.

La deshidratación de alfalfa resulta en una pérdida de caroteno y xantofilas y depende de la extensión del proceso (Gráfica 8). Esta pérdida es elevada especialmente de xantofilas a causa de la alta temperatura del proceso y cuando el producto final contiene una elevada humedad. Cuando la temperatura es muy elevada (más de 150 °C) y la humedad de 3%, puede resultar en una pérdida superior a 33% de caroteno y 73% de xantofilas (Burdick y Fletcher, 1985; Livingston *et al.*, 1968a). En general la pérdida de BC en los diferentes procesos de conservación de forrajes es evidente. Resultados por Williams *et al.* (1998), quienes determinaron los valores medios de BC en 196, 159, 81 y 36 mg kg⁻¹ MS para forrajes verdes, forrajes deshidratados, ensilados y henos, respectivamente.



Gráfica 8. Pérdida de carotenos en el proceso de henificado de alfalfa (*Medicago sativa*), durante las primeras horas después del corte en presencia de radiación solar. Gonzales (2002).

3.6.4. Requerimientos de Vitamina A, referidos en betacaroteno en cabras lecheras

Las vitaminas son nutrientes con alta actividad biológica y esenciales para un óptimo funcionamiento de todos los tejidos y como resultado un excelente estado de salud y desempeño, tanto productivo como reproductivo (Stipanuk, 2000, NRC, 2001, Gropp *et al.*, 2005). La vitamina A puede ser suministrada en los ingredientes de la dieta, así como sus precursores. De acuerdo a la NRC (2007), un equivalente de retinol (RE) es equivalente a 1 μg de trans-retinol, 5 μg de trans β -caroteno, o 7 μg de otros carotenoides pro-vitamina A. Además, 671 UI de vitamina A equivalen a 1 mg^{-1} de BC y 436 UI de vitamina A = mg^{-1} de otros carotenoides comunes. La ecuación propuesta para los requerimientos diarios de vitamina A para el mantenimiento-crecimiento, de animales con un peso de 10-40 kg^{-1} y ganancias de peso diarias entre los 25 y 300 g^{-1} , es la siguiente:

1. Ecuación para los requerimientos de vitamina A para el mantenimiento de cabras lecheras

$$A, \text{ RE kg}^{-1} = 31,40 \times \text{PV}$$

Donde:

PV = peso vivo del animal en kg^{-1} ; RE = equivalentes de retinol. 1 RE = 1 μg de trans-retinol, 5 μg de trans β -caroteno, ó 7 μg de otros carotenoides pro-vitamina A. Además, 671 UI de vitamina A = mg^{-1} de β -caroteno y 436 UI de vitamina A = mg^{-1} de otros carotenoides comunes.

2. Ecuación para los requerimientos de vitamina A para crecimiento de cabras lecheras

$$A, \text{ RE kg}^{-1} = 100 \times \text{PV}$$

Donde:

PV = peso vivo del animal en kg^{-1} ; RE = equivalentes de retinol.

Cuadro 3. Requerimientos de vitamina A para el mantenimiento y suma de mantenimiento y ganancia de peso de cabras lecheras en crecimiento, expresados en RE d^{-1} y β -caroteno mg d^{-1} , de acuerdo a la NRC, 2007.

Peso corporal (kg)	Ganancia diaria de peso (g)	Vit. A (RE d^{-1})	β -caroteno (mg d^{-1})
10	0 – 200	1 000	5
20	0 – 250	2 000	10
30	0 – 300	3 000	15
40	0 – 300	4 000	20

RE = equivalentes de retinol.

3.6.5. Respuesta a la suplementación de betacaroteno en animales

3.6.5.1. Las respuestas de producción

Algunos estudios han encontrado que la suplementación de BC afecta de manera positiva la producción de leche. Oldham *et al.* (1991), al suplementar vacas con 300 mg kg peso⁻¹ de BC, observaron un incremento en la producción de leche en un 6.4%. Del mismo modo ganado expuesto a estrés calórico complementado con 400 mg kg peso⁻¹ de BC aumentó la producción láctea acumulada en un 11% (Aréchiga *et al.*, 1998).

3.6.5.2. Inmunidad

En gran parte debido al papel del BC como antioxidante, se puede aumentar la respuesta inmunitaria en el ganado lechero. Mastique *et al.* (1982) reportaron que las vacas con baja concentración plasmática de vitamina A y BC tuvieron mayores puntajes en los exámenes de mastitis en la prueba California. Chew (1983), al suplementar con 300 mg kg peso⁻¹ de BC, 53 KUI vitamina A, 80 KUI vitamina A, 53 KUI vitamina A, o sin suplemento en los 30 días antes parto, los datos en porcentajes de vacas con un recuento de células somáticas (RCS) > 500.000 fueron 13, 27, 54 y 67%, respectivamente, lo que indica que el BC mostró un efecto positivo en la respuesta inmune. Rastrillos *et al.* (1985), suplementaron con 300 mg⁻¹ de BC, lo que resultó en la reducción numéricamente de RCS en el contenido de la leche, sin mejorar significativamente la producción de leche.

Otros investigadores no han encontrado indicios de que BC mejora la función inmune. Bindas *et al.* (1984) encontraron que la suplementación de 600 mg kg⁻¹ de BC por día no afectó el RCS. Mientras que Oldham *et al.* (1991) no observaron disminución en la incidencia de mastitis al suplementar las vacas con BC. En el caso de LeBlanc *et al.* (2004) no encontraron relación entre las concentraciones de BC en suero con retención de placenta o mastitis. Sin embargo, encontraron que cuando se

produjo un incremento de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ de retinol en la concentración sérica durante la última semana antes del parto, hubo una reducción del 60% en mastitis clínica en la lactancia temprana.

3.6.5.3. Función del rumen

La función del rumen al parecer puede beneficiarse con la ingesta de BC. En crecimiento *in vitro* de las bacterias del rumen y la digestión de celulosa se observa que incrementa con la incorporación de BC en la presencia de aceite de cártamo (Hino *et al.*, 1993). Dietas diseñadas para una alta producción, por lo general contienen cantidades significativas de lípidos que aumentan la carga de radicales libres en el rumen (Andrews *et al.*, 2006). Algunos antioxidantes incrementan la digestión de la fibra en dietas que contienen niveles altos de grasas insaturadas en cultivo continuo (Vázquez-Anon y Jenkins, 2007). Tal vez el BC puede desempeñar un papel positivo como antioxidante en el rumen.

3.6.5.4. Parámetros reproductivos

La suplementación de BC mejoró la tasa de concepción, la involución uterina y la ovulación, así como la reducción en la incidencia de quistes ováricos y muerte embrionaria temprana (Lotthammer, 1978 y 1979). Además, los niveles de BC en la dieta pueden estar relacionados con la fertilidad como se evidencia por el aumento de las concentraciones de BC en el ovario, sobre todo el cuerpo lúteo (Chew *et al.*, 1984). Los beneficios de la suplementación con BC en vaca lechera puede estar relacionado con la conversión de la circulación de BC en vitamina A, específicamente en el útero y los ovarios (Schweigert, 2003).

Rakes *et al.* (1985) encontraron que la suplementación con 300 mg d^{-1} de BC disminuyeron los días al primer estro y el cuello uterino redujo su diámetro. El efecto de los suplementos de BC en la reproducción ha sido reportado por Inaba *et al.* (1986) en vacas con quistes ováricos las cuales presentaban bajas concentraciones plasmáticas de BC ($11 \pm 2 \text{ mg dL}^{-1}$) con respecto a las vacas sin

quistes ováricos ($33 \pm 4 \text{ mg dL}^{-1}$). Por su parte, Graves-Hoagland *et al.* (1988), demostraron que los niveles de BC en plasma, se relacionaron positivamente con la síntesis de producción de progesterona en las células del cuerpo lúteo. En el caso de Goto *et al.* (1989) determinaron que la concentración de BC en plasma estaba relacionado con la calidad del embrión en vacas superovuladas. Las concentraciones plasmáticas de BC por encima de 200 mg dL^{-1} tendieron a aumentar el número de cuerpos lúteos y el total de embriones recuperados y de manera significativa mejorar el número de embriones transferibles normales.

Cuando ganado vacuno se suplementó con 400 mg d^{-1} de BC, se incrementó la tasa de preñez de vacas con estrés calórico a los 120 y 90 días después del parto en 35.4% y 21.1% (Aréchiga *et al.*, 1998). En el caso de las concentraciones de BC en plasma de vacas que ovularon durante la primera ola folicular posparto presentaron mayor media que vacas anovulatorias ($2.97 \pm 0.24 \text{ mg mL}^{-1} \pm 1.53$ vs 0.14 mg mL^{-1}) (Kawashima *et al.*, 2009a). Este mismo grupo de investigadores suplementaron con 500 o 2,000 mg de BC por día durante el período seco, encontraron un aumento en el número de vacas ovulando en la primera ola folicular posparto (Kawashima *et al.*, 2009b).

Estudios recientes sobre el efecto del BC en la actividad reproductiva en cabras muestran un efecto positivo sobre la función ovárica, en especial en las fases folicular, lútea, y en la síntesis de P4 (Arellano-Rodríguez *et al.*, 2007 y 2009). La suplementación en cabras adultas con 50 mg de BC por día durante un periodo de 51 días, bajo fotoperiodo natural, mostraron mayor número total de cuerpos lúteos (CLT) que el grupo control (3.4 vs 2.8), así como una mayor concentración sérica de progesterona, respecto del grupo control (5.6 vs $4.5 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$) (Arellano-Rodríguez *et al.*, 2009).

Sin embargo, algunos estudios no muestran efectos positivos de la suplementación con BC sobre la reproducción en ganado lechero (Bindas *et al.*, 1984; Marcek *et al.*, 1985; Wang *et al.*, 1988a, b).

Posiblemente debido a la temporada o el estado inicial de BC (Weiss, 1996). Por su parte Greenburg *et al.* (1986) concluyeron que el BC no mejoró la reproducción en novillas. Recientemente la suplementación de 1 g de BC por día en vacas lechera en el periodo seco no afectó la actividad ovárica (Kaewlamuna *et al.*, 2011). Se ha propuesto que la mejora del rendimiento reproductivo, mayor número de cuerpos lúteos, menos quistes de ovario, más ovocitos y embriones, se relaciona sólo con los niveles más elevados resultantes de la concentración de vitamina A después de la suplementación con BC (de Ondarza *et al.*, 2009).

3.6.6. El colesterol y consumo de retinol

Se ha demostrado en humanos, que el consumo de retinoides sintéticos afecta el perfil lipídico, y esto se evidencia en el incremento tanto de los niveles séricos de triglicéridos y colesterol (Bershad *et al.*, 1985; Vahlquist *et al.*, 1985; Marsden, 1986; Tangrea *et al.*, 1993). La suplementación con altas dosis de vitamina A (300 000 UI/d), mostró un efecto similar tanto en triglicéridos y colesterol (Murray *et al.*, 1983; Infante *et al.*, 1991; Pastorino *et al.*, 1991). Datos similares se obtuvieron en pacientes que recibieron 25,000 UI de retinol diarios durante 3 años y 8 meses, en los que valores de colesterol y triglicéridos son significativamente altos en comparación con el grupo que recibió placebo (Cartmel *et al.*, 1999). En contraste con la vitamina A, varios estudios no han reportado efecto de BC en los lípidos séricos (Nierenberg *et al.*, 1991; Ringer *et al.*, 1991; Hughes *et al.*, 1994; Van Poppel *et al.*, 1994; Ribaya-Mercado *et al.*, 1995).

Sin embargo, algunos estudios donde se observó que el tratamiento combinado de β -caroteno con vitamina C y E, generó un aumento del 3.2 y 11% en colesterol y triglicéridos, respectivamente, al compararlos con sujetos no tratados (Heart Protection Study Collaborative Group (2002). Por su parte Carmel *et al.* (2005), observaron que la combinación de vitamina A (palmitato de retinol) y BC incrementa los niveles sanguíneos de colesterol y triglicéridos. De tal forma que el BC y en especial

dosis masivas de retinol, además de afectar las concentraciones de colesterol y triglicéridos, también contribuyen sobre el metabolismo de los lípidos al afectar la relación de LDL/HDL, dado que una dosis moderada de vitamina A (25,000 UI/d) y retinoides sintéticos, resulta en la disminución de los niveles de colesterol HDL y aumentando los de LDL (Infante *et al.*, 1991; Pastorino *et al.*, 1991; Cartmel *et al.*, 1999; 2005).

Se sugiere que estos incrementos pueden deberse al incremento en la síntesis hepática de lipoproteínas o de una disminución en el catabolismo de las lipoproteínas (Gerber y Erdman, 1981). Además se ha demostrado que ratas suplementadas con ácido retinoico, se promueve la producción de lipoproteínas de VLDL y LDL y la reducción de la actividad de la lipoproteína lipasa, limita el catabolismo de dichas lipoproteínas (Marsden, 1986). Otros mecanismos que se han descrito como responsables de los efectos adversos de la vitamina sobre el perfil lipídico de los niveles séricos de lipoproteínas Apo-B (principal componente de lipoproteínas de baja densidad) (Vahlquist *et al.*, 1987).

Algunos estudios proponen que la apolipoproteína mamífera (Apo) A-1 es sintetizada principalmente no sólo en el hígado sino también por el intestino delgado (Fielding y Fielding, 1981; Zannis *et al.*, 1985). Apo A-I representa el mayor componente de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y a esta se le han atribuido propiedades antiaterogénicas en vista de su potencial para iniciar la remoción del exceso de colesterol de los tejidos periféricos, mediante el aumento de su salida hacia el hígado a través de la vía inversa del colesterol (Kashyap, 1989; Zalfaghari y Ross, 1994). Al parecer los retinoides regulan la expresión génica de Apo A-I a nivel hepático. En relación a lo anterior, estudios sobre la administración de vitamina A en hepatocitos de ratas, mostraron una disminución en el mRNA de Apo A-I hepático; lo cual indica que el ácido retinoico suprime la expresión de Apo A-I en ratas (Penniston y Tanumihardjo, 2006; Grenier *et al.*, 2007; Ziozenkova y Plutzky, 2007). Además

es una forma de eludir la disminución del colesterol HDL después de la administración de dosis de vitamina A.

Varios autores relacionan el efecto de la vitamina A, sobre el perfil lipídico con la función que cumplen las retinoides en la regulación del metabolismo lipídico por medio de la activación de receptores nucleares específicos tal como el receptor de ácido retinoico (RAR) y el receptor de retinoide X (RXR) y su heterodimerización con otros receptores nucleares incluyendo los receptores proliferadores de peroxisoma activados (PPARs) y los receptores de tipo LXR, los cuales participan en la transcripción de proteínas relacionadas con el metabolismo de lípidos y colesterol (Willett *et al.*, 1983; Apfel, 1994; Sandoval *et al.*, 2009).

Por su parte LXR α está altamente expresado en hígado y en otros tejidos importantes para el metabolismo de lípidos (Apfel, 1994), mientras que LXR β , tiene una distribución menos específica y se localiza en diferentes tejidos (Teboul *et al.*, 1995). Tanto LXR α como LXR β , son capaces de interactuar con el receptor X retinoide (RXR) para formar heterodímeros RXR/LXR, los cuales son activados por unión del ligando a LXR pero no del ligando que se une a RXR (Willy y Mangelsdorf, 1997).

Los heterodímeros LXR/RXR, se enlazan a elementos de respuesta de LXR que contiene dos secuencias hexaédricas separadas por cuatro nucleótidos (Teboul *et al.*, 1995). Los receptores LXR funcionarían como sensores de colesterol, respondiendo a ligandos naturales y sintéticos como los oxisteroles y 25-hidroxicolesterol (Beaven y Tontonoz, 2006). Por medio de ensayos con genes, se ha demostrado que los oxisteroles se unen tanto a LXR α como a LXR β en rangos de concentración similares a los que se reportan para niveles fisiológicos, activando el heterodímero RXR/LXR (Janowski *et al.*, 1996). La hipótesis prevaleciente es que los LXR participan activamente en regular

los mecanismos de conversión de colesterol en sales biliares (Janowski *et al.*, 1996; Lehmann *et al.*, 1997) (Figura 4).

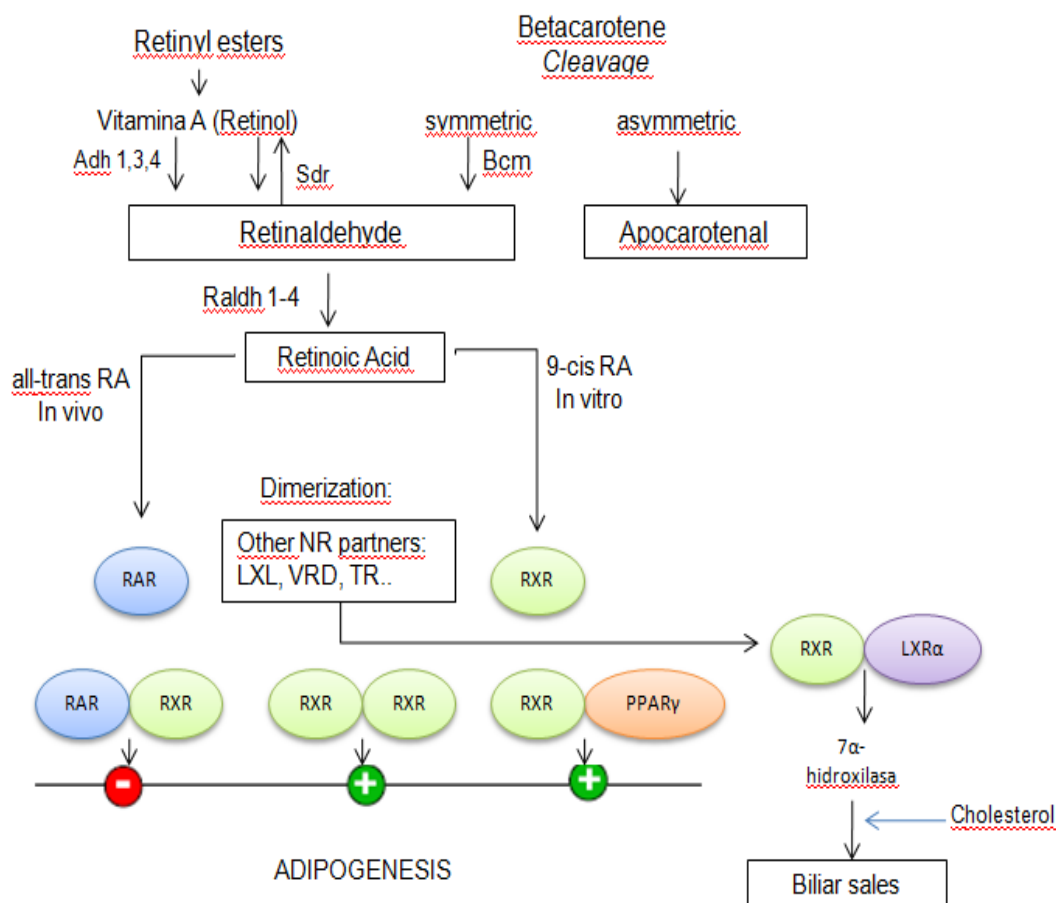


Figura 4. Esquema descriptivo de la relación entre el metabolismo del retinol y β -caroteno y la respuesta de los heterodímeros de RXR, RAR con PPARs y LXR en el metabolismo de lípidos y colesterol (Ziouzenkova y Plutzky, 2007).

Estudios con ratones con $LXR\alpha^{-/-}$ demuestran que $LXR\alpha$ controla la expresión de la enzima 7α -hidroxilasa que incrementa la producción de ácidos biliares; dichos ratones muestran una disminución de LDL en plasma y demuestran también que el receptor $LXR\beta$ no compensa la pérdida del receptor. Por otro lado, los ratones $LXR\beta^{-/-}$ no tienen efecto sobre los niveles de ácidos biliares. Los ratones con $LXR\alpha^{-/-}$ y $LXR\beta^{-/-}$ muestran una fuerte variación en los niveles de expresión de

proteínas implicadas en el manejo del colesterol a nivel hepático y una ingestión de colesterol disminuida (Peet *et al.*, 1998), lo cual sugiere que los LXR regulan el metabolismo del colesterol a diferentes niveles (Sandoval *et al.*, 2009).

Además la relación entre el retinol (vit A) y el metabolismo lipídico se puede explicar por la forma en que estos últimos son transportados en el torrente sanguíneo. Las subfracciones de lipoproteínas están involucradas en el transporte de carotenos. Más del 50% de los carotenoides se encuentran en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el resto en las de alta densidad (HDL). Van Vliet *et al.* (1995), evaluaron la respuesta postprandial al BC y ésteres de retinil en las fracciones de lipoproteína rica en triglicéridos (TRL), esta respuesta se empleó como un indicador potencial de la absorción de BC y la ruta del mismo a retinol. Lo anterior permitió reconocer la relación directa entre el metabolismo de la vitamina A, ya sea como provitamina o vitamina A y el metabolismo lipídico, dado que sus concentraciones posterior a la ingesta están sujetas al metabolismo de la lipoproteína rica en triglicéridos.

3.6.7. El ácido retinoico y la diferenciación celular

Los receptores retinoicos también son reguladores de diferentes genes, considerándose a dichos receptores como factores de transcripción dependientes de ligando (FTDL) (Soria y Ribera, 2005). Otro mecanismo de acción de los retinoides consiste en la supresión de la expresión de varios genes en forma indirecta mediante la inhibición del complejo proteico AP-1, que actúan como activadores de múltiples señales de transcripción génica, dirigida a la proliferación y la diferenciación celular (Bastien y Rochette, 2004; Pfahl, 1996; Soria y Ribera, 2005). Una de las acciones del ácido retinoico a nivel embrionario, es regular la diferenciación del sexo del feto, a través de la enzima CYP26B1, que cataliza el metabolismo oxidativo de ácido retinoico, mantiene niveles bajos de ácido

retinoico en el testículo del ratón durante el desarrollo embrionario, generando una desactivación de la meiosis. Además de regular la expresión de los genes *Stra8* -gen necesario para la iniciación de la meiosis-, *SCP3* -gen que codifica un componente del complejo sinaptonémico-, y *Dmc1* -gen de la recombinasa específica de meiosis-, en los testículos de embriones de ratón (Bowles et al., 2006; Koubova et al., 2006; MacLean et al., 2007).

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Localización del área experimental y condiciones ambientales

El estudio se realizó en la Unidad de Investigación Caprina Sur, de la Unidad Regional Universitaria de Zonas Áridas, Universidad Autónoma Chapingo (URUZA-UACH, 26° N, 103° O, a 1,117 msnm). El clima es del tipo cálido seco con oscilaciones térmicas extremas. Los promedios anuales de precipitación y temperatura son 217 mm y 22.3°C, respectivamente.

4.2. Animales y alimentación

Cabras prepúberes (n=17) de 3 meses de edad con un encaste mínimo de $\frac{3}{4}$ Saanen-Alpina y $\frac{1}{4}$ Criollo, recibieron una dieta para cubrir el 120% de sus requerimientos de mantenimiento ajustados al peso corporal (NRC, 1998). Tanto el peso vivo (PV) como la condición corporal (CC) fueron registradas semanalmente previo a su alimentación. La CC se evaluó mediante palpación dorsal y costal utilizando una escala de 1 (muy flaca) a 5 (muy gorda) (de la Rosa, 2011). Las cabras fueron alimentadas dos veces al día: por la mañana (0700) heno de alfalfa (14% PC, 1.14 ENm Mcal kg⁻¹) y ensilado de maíz (8.1% PC, 1.62 ENm Mcal kg⁻¹), y por la tarde (1800) maíz rolo (11.2% PC, 2.38 ENm Mcal kg⁻¹) bajo condiciones naturales de luz de junio a noviembre.

4.3. Diseño de tratamientos

A inicios de junio, las cabras fueron aleatoriamente distribuidas en dos grupos experimentales: 1) betacaroteno (BETA, n=9), y 2) Control, (CONT, n=8). Las cabras-BETA recibieron una suplementación de 200 mg cabra⁻¹ d⁻¹ de BC vía oral (Syntex, SA de CV) durante todo el período experimental. Las cabras de ambos grupos tuvieron libre acceso a agua, sales minerales, sombra, así como a una dieta basal consistente en heno de alfalfa (14% PC; 1.14 Mcal kg⁻¹ ENm) y ensilado de maíz (8.1% PC; 1.62 Mcal kg⁻¹ ENm).

4.4. Muestreo de sangre

De junio 7 a noviembre 1 se realizaron muestreos de sangre (1 vez por semana) del total de las cabras en estudio (n=17). Las muestras sanguíneas se colectaron mediante venopunción de la yugular utilizando agujas estériles de 0.8 x 38 mm (Becton Dickinson y Co., Franklin Lakes, USA) y tubos colectores Vacutainer de 10 mL (Corvac, Sherwood Medical, St Louis, MO, USA). Una vez centrifugadas las muestras (1,500 x g, 15 min), cada muestra de suero con su réplica se almacenaron en tubos de polipropileno a - 4°C. En total se colectaron 16 muestras por cabra; 144 (BETA) y 128 (CONT), para un total de 272 muestras de plasma sanguíneo.

4.5. Cuantificación de progesterona, criterio para evaluar el inicio de la pubertad

Las muestras de suero se evaluaron por duplicado para determinar su contenido de progesterona (P4), mediante radioinmunoanálisis (Diagnostic Products, Los Ángeles, CA, USA). La prueba fue modificada y validada para el uso en suero de rumiantes (Schneider, 1996). El límite de detección del análisis intra- e inter-ensayo fueron de 0.2 pg mL⁻¹. Los análisis hormonales se realizaron en el Departamento de Ciencia Animal de la Universidad Estatal de Nuevo México, E.U.A. Cabras con dos muestras consecutivas de plasma con niveles séricos de P4 ≥ 1 ng mL⁻¹ fueron clasificadas como reproductivamente activas, considerando en dicho momento el inicio de la pubertad (Cushwa, 1992).

4.6. Cuantificación de glucosa y colesterol

La cuantificación de Colesterol y glucosa se realizó mediante análisis espectrofotométricos (Coleman 15 Junior II). Mientras que la glucosa fue analizada utilizando el kit 115-A basado en la oxidación de la glucosa, los niveles séricos de colesterol fueron analizados mediante el kit EnzyChrom™ (ECCH-22-100, Bioassay Systems, Hayward, CA, USA).

4.7. Análisis estadísticos

Los pesos vivo (PV), la condición corporal (CC) y las concentraciones séricas de glucosa (GLUC) y colesterol (COL) fueron evaluadas mediante un ANOVA con un diseño completamente al azar, con muestras repetidas en el tiempo (Snedector y Cochran, 1967; Gill y Hafs, 1971). El efecto de tratamiento fue incluido en la parcela mayor utilizando el término de cabra dentro de tratamiento para calcular el error. El tiempo de muestreo y la interacción del tratamiento por tiempo fueron incluidos en la parcela menor, utilizando el cuadrado medio residual para probar sus diferencias. En el evento de un efecto significativo, y probar sus diferencias fue determinado mediante el procedimiento LSMEANS usando el comando GLM (PROC GLM) del SAS (Littell *et al.*, 1991). Por su parte, el porcentaje de cabras mostrando actividad ovárica se comparó con un análisis de Chi cuadrada, considerando el procedimiento de tablas de frecuencia (PROC FREQ con la opción CHISQ de SAS).

4.8. Modelos estadísticos

Modelo I: *Peso vivo (PV), condición corporal (CC), colesterol (COL) y glucosa (GLUC)*

Para evaluar el comportamiento del peso vivo (PV); condición corporal (CC); y las concentraciones séricas de colesterol (COL) y glucosa (GLUC), en las cabras del grupo BETA y CONT se uso el siguiente modelo:

$$Y_{ijk} = \mu + T_i + ID_{j(i)} + t_k + T_{(ik)} + E_{ijk}$$

Y_{ijk} Peso vivo (kg), Condición corporal (CC), Concentración de COL (ng mL⁻¹) o GLUC (ng mL⁻¹) medida en la i-ésima cabra en el j-ésimo tratamiento.

μ = Media general

T_i = Efecto del i-ésimo tratamiento, donde i = 1, 2 (Beta, CONT)

- $ID_{j(i)}$ = Efecto de la j-ésima cabra en el i-ésimo tratamiento (ERROR A)
- t_k = Efecto del k-ésimo tiempo de muestreo, donde $k = 1, \dots, 20$
- $Tt_{(jk)}$ = Efecto de la interacción del i-ésimo tratamiento dentro del k-ésimo tiempo de muestreo
- E_{ijk} = Error experimental del i-ésimo tratamiento más la j-ésima cabra más el k-ésimo tiempo de muestreo ($\sim NID, \mu=0, \sigma^2 e$)

Modelo II: χ^2 para evaluar la distribución del % de cabras en pubertad

$$\chi^2_0 = \sum_{i=1}^h \sum_{j=1}^c \frac{(n_{ji} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Donde los componentes de la ecuación representan:

- χ^2_0 = Estadística de prueba para probar H_0
- h = Tratamiento (AA, CC)
- c = Tiempo de muestreo (1,.....,15).
- n_{ij} = Concentración de progesterona de la i-ésima cabra en el j-ésimo tratamiento.
- E_{ij} = Valores esperados de concentración de progesterona bajo el supuesto de homogeneidad de poblaciones de grupos de tratamiento para la i-ésima cabra en el j-ésimo tratamiento.

Calculados mediante:

$$E_{ij} = \frac{(n_i \cdot c_j)}{n}$$

Donde los componentes de la ecuación representan:

n_i = Número de cabras por tratamiento

c_j = Número de cabras muestreadas por tiempo

n = Número total de cabras

Se plantearon las siguientes hipótesis:

H_0 : Los dos tratamientos muestran las mismas concentraciones de progesterona en dos muestras consecutivas, sin diferencias en el tiempo para el inicio de la pubertad.

H_1 : Los dos tratamientos muestran diferentes concentraciones de progesterona en dos muestras consecutivas, con diferencias en el inicio y el porcentaje de pubertad, favoreciendo al grupo suplementado con betacaroteno.

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SAS (SAS Institute, North Caroline); los valores reportados son las medias de mínimos cuadrados $\pm$ el error estándar de la media.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Resultados

5.1.1. Condición corporal

En el Cuadro 4 y Gráfica 9, se presentan las medias de mínimos cuadrados para la condición corporal (CC en unidades) para el tratamiento de betacaroteno (BETA) y grupo control (CONT), al inicio (Junio 1) y al final (Noviembre 1) del período experimental en cabras peripúberes (n=17). El rango de la CC que se registro fue de 3.09 ± 0.12 - 3.54 ± 0.11 para el grupo BETA; mientras que para el grupo control el rango fue de 2.93 ± 0.12 - 3.43 ± 0.11 . Sin embargo, el análisis estadístico no presentó diferencia entre los tratamientos ($P > 0.05$) para la CC, destacando que la mejor condición corporal para los dos tratamientos fue al termino del experimento.

Cuadro 4. Medias de mínimos cuadrados para condición corporal (CC, unidades) durante junio (1), julio (2), agosto (3) y septiembre (4), en cabras suplementadas (BETA) o no suplementadas (CONT) con β -caroteno en la Comarca Lagunera (26°-N).

Variable	BETA	CONT	NPO ¹	EE ²
Condición corporal-1, unidades	3.34	3.17	0.38	0.12
Condición corporal-2, unidades	3.09	3.06	0.89	0.11
Condición corporal-3, unidades	3.18	2.93	0.30	0.11
Condición corporal-4, unidades	3.54	3.43	0.40	0.11

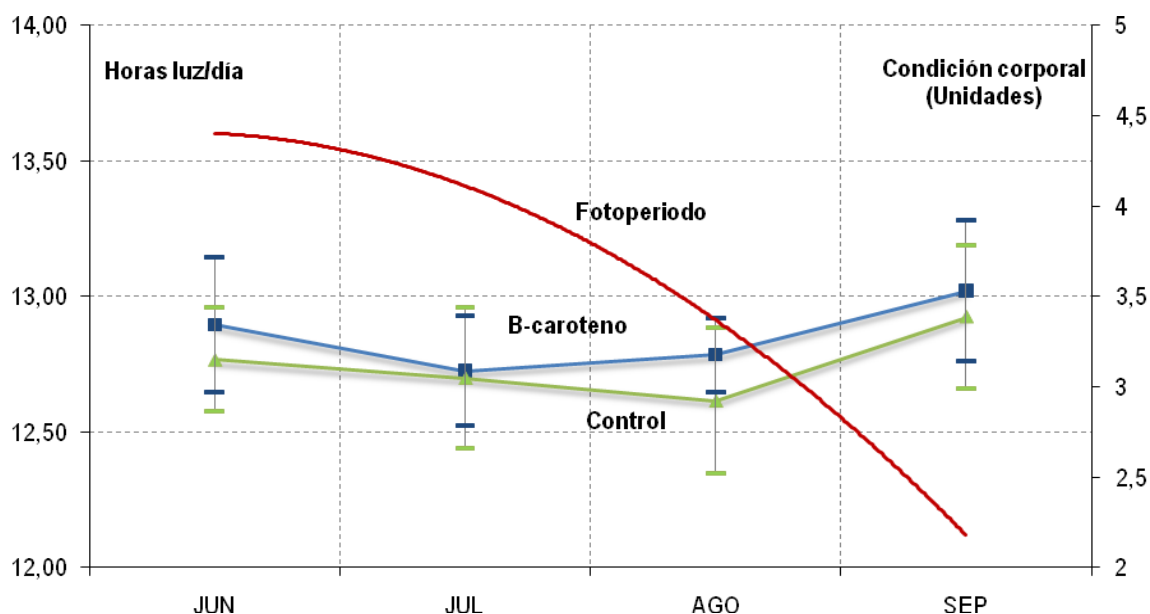
¹ NPO= nivel de probabilidad observado.

² Error estándar de medias de mínimos cuadrados.

5.1.2. Peso vivo

En el Cuadro 5 y Gráfica 10, se muestra las medias de mínimos cuadrados para el peso vivo (PV, kg) para cabras peripúberales (n=17), con suplementación de BC y no suplementadas (CONT), al inicio (junio 1) y al final (noviembre 1) del período experimental. El PV inicial para el grupo BETA fue 17.26 ± 1.03 kg⁻¹ y finalizó en 24 ± 0.98 kg⁻¹; mientras que el PV inicial para el grupo CONT fue de 16.13 ± 1.03 kg⁻¹ y al término del periodo experimental el PV registrado fue de 24.15 ± 0.86 kg⁻¹. El

análisis de varianza no mostró diferencias ($P>0.05$) entre los tratamientos para dicha variable, aunque se observa una diferencia entre los PVs iniciales vs finales tanto para el grupo control como para el grupo BETA.



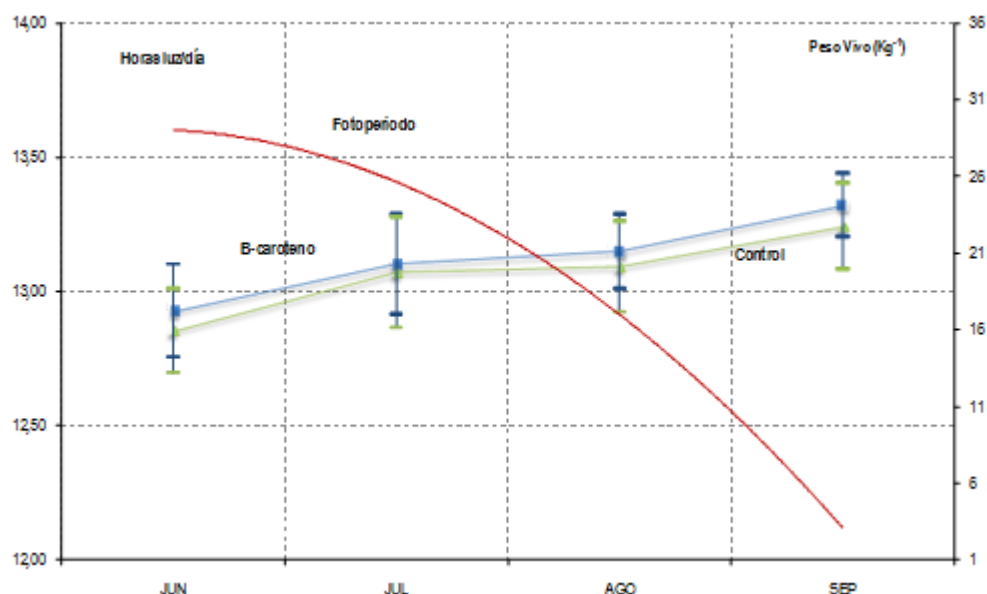
Gráfica 9. Comportamiento de la condición corporal (CC, unidades) en el grupo control (CONT) y grupo suplementado con β -caroteno (BETA), en la región de la Comarca Lagunera, México (26° N 103° O; 1,117 msnm).

Cuadro 5. Medias de mínimos cuadrados para peso vivo (PV, kg) durante junio (1), julio (2), agosto (3) y septiembre (4), en cabras suplementadas (BETA) o no suplementadas (CONT) con β -caroteno bajo fotoperiodo natural decreciente en la Comarca Lagunera 26°N.

Variable	BETA	CONT	NPO ¹	EE ²
Peso Vivo-1, (kg)	17.26	16.13	0.37	1.03
Peso Vivo-2, (kg)	20.31	19.76	0.75	1,21
Peso Vivo-3, (kg)	21.17	20.15	0.47	0.96
Peso Vivo-4, (kg)	24.15	22.79	0.26	0.86

¹ NPO, nivel de probabilidad observado.

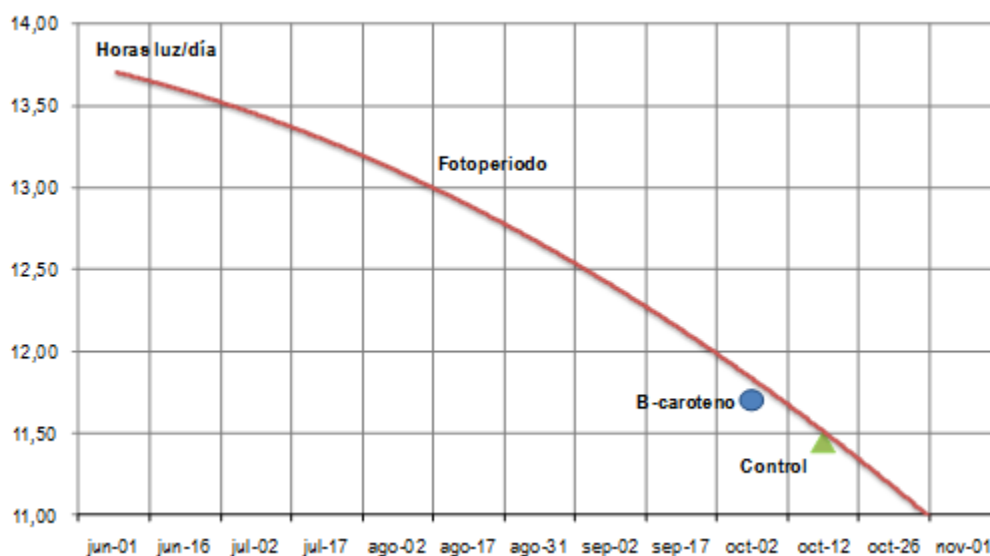
² Error estándar de medias de mínimos cuadrados.



Gráfica 10. Comportamiento del peso vivo (PV, kg⁻¹) en el grupo control (CONT) y grupo suplementado con β -caroteno (BETA), bajo fotoperíodo natural decreciente en la región de la Comarca Lagunera, México. 26°N 103°LO (1,117 msnm).

5.1.3. Porcentaje de cabras que iniciaron la actividad reproductiva (pubertad)

En el Cuadro 6 y Gráfica 11, se presenta el porcentaje de las cabras que mostraron pubertad, el grupo suplementado con BC (BETA n=9), fue el que presentó el mayor número de cabras que iniciaron su actividad reproductiva (4/9 cabras, 44%). En el caso de las cabras del grupo control (CONT n=8), el resultado fue de 2/8 cabras, 25 % de cabras que iniciaron pubertad. En cuanto a la edad de inicio de la pubertad no hay diferencias estadística, ya que la diferen que se encuentran son en días, observandose para el grupo BETA y CONTROL, una edad de incio de la pubertad en días de 215.7 y 226.5 $\pm$ 5.65. Sin embargo, el análisis estadístico no indicó diferencias ($P>0.05$) en el porcentaje de cabras que iniciaron su actividad reproductiva entre los grupos experimentales.



Gráfica 11. Inicio de la pubertad (días) en el grupo control (CONT) y grupo suplementado con β -caroteno (BETA), en la región de la Comarca Lagunera, México (26° N 103° O; 1,117 msnm)

5.1.4. Concentraciones séricas de colesterol

Los valores de las concentraciones séricas de colesterol se presentan en el Cuadro 6 y Gráfica 12. En promedio el grupo BETA presentó un concentración sérica de colesterol de 63.74 ± 0.18 mg dL⁻¹; en el caso del grupo control la media para el experimento en la concentración sérica de este metabolito fue de 60.90 ± 2.75 mg dL⁻¹. Aunque los valores séricos promedio de colesterol no difirieron ($P > 0.05$) entre grupos experimentales, la suplementación con BETA afectó ($P < 0.05$) el patrón de sérico de colesterol con respecto al tiempo ($P \leq 0.05$) en favor del grupo suplementado. Las mayores concentraciones séricas de colesterol en el grupo BETA, se presentaron entre el 2/3 y 3/3 del estudio, observándose el valor máximo hacia el 3/3 del período: 73.87 mg dL⁻¹ (Gráfica 2), período del estudio, que coincidente con el inicio de la pubertad, independientemente del grupo experimental. En el caso del grupo control la mayor concentración de colesterol se observó en el muestreo dos (80.79 mg dL⁻¹) y comportándose de manera descendente; el fotoperíodo no fue un factor determinante para las concentraciones de colesterol.

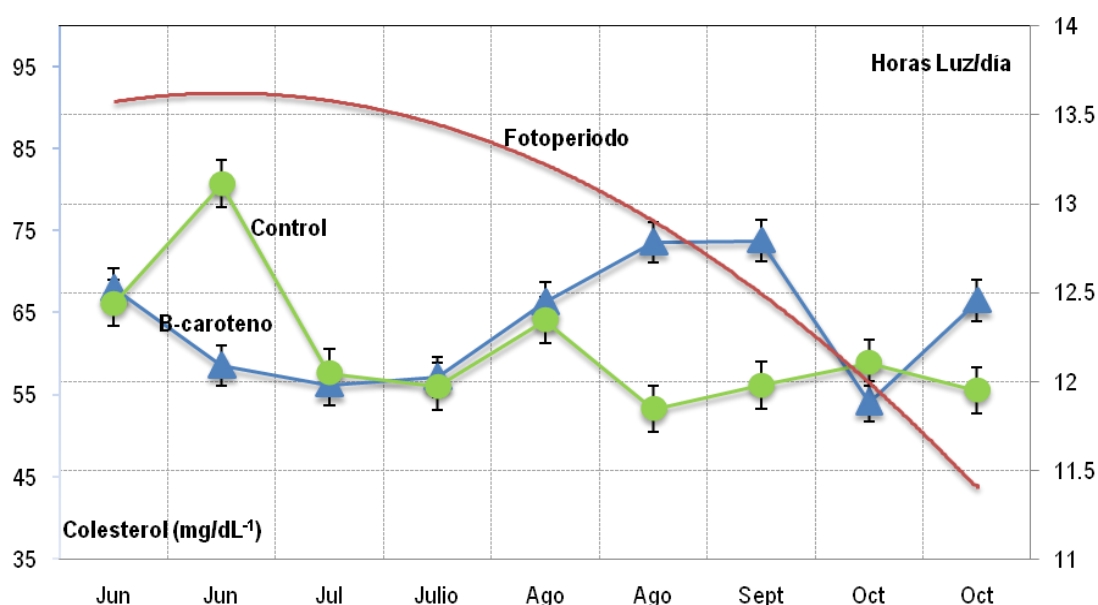
Cuadro 6. Medias de mínimos cuadrados de los niveles séricos de colesterol (mg dL⁻¹) y glucosa (mg dL⁻¹) durante junio (1), julio (2), agosto (3) y septiembre (4), y pubertad (%) en cabras suplementadas (BETA) o no suplementadas (CONT) con β -caroteno bajo fotoperiodo natural decreciente en la Comarca Lagunera 26°LN.

Variable	BETA	CONT	NPO	EE
Colesterol, mg dL ⁻¹	63.74	60.90	0.44	2.75
Glucosa, mg dL ⁻¹	92.29	90.01	0.37	1.77
Inicio de pubertad, días (edad)	215.7	226.5	0.25	5.65
Pubertad (%) ³	44.4	25.0	0.43	0.18

¹ NPO, nivel de probabilidad observado.

² Error estándar de medias de mínimos cuadrados.

³ Dos o más muestras consecutivas con valores de P4 en suero ≥ 1 ng mL⁻¹ definieron el inicio de la pubertad

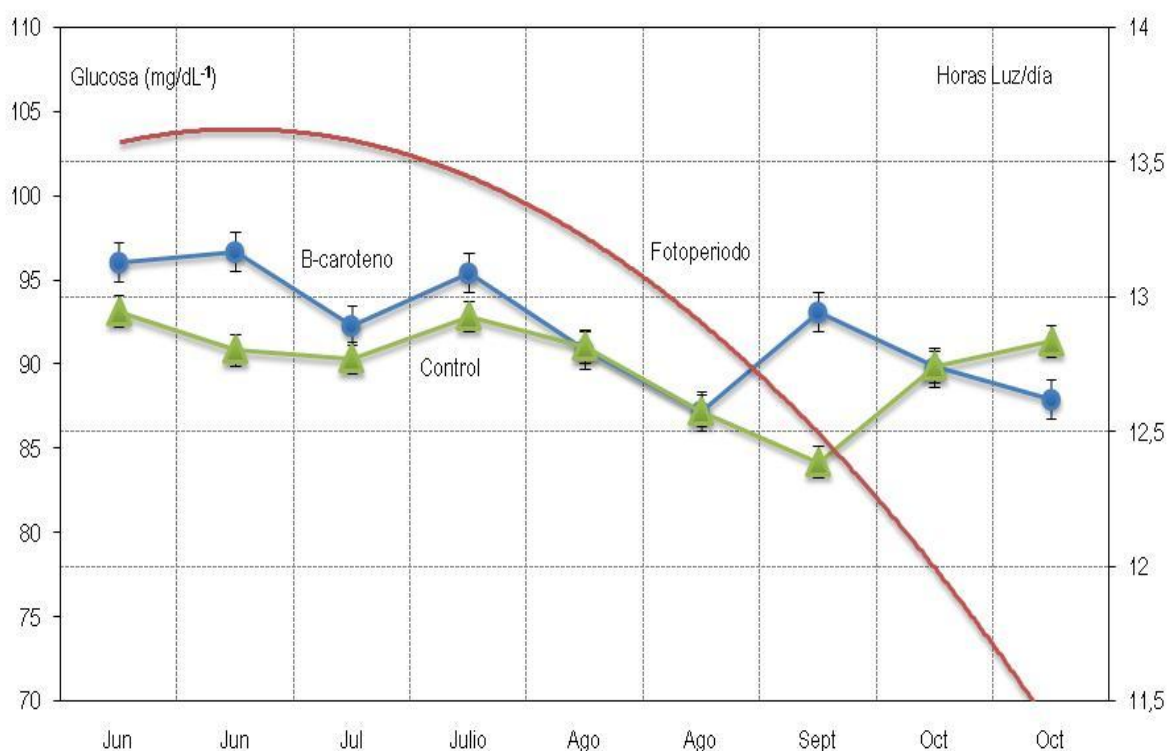


Gráfica 12. Patrón de las concentraciones séricas de colesterol (COL) (mg/dL⁻¹) a través del tiempo en cabras suplementadas (BETA) o no suplementadas (CONT) con β -caroteno bajo fotoperiodo natural decreciente en la Comarca Lagunera 26°N 103° O (1,117 msnm).

5.1.5. Concentraciones séricas de glucosa

Respecto a los niveles séricos promedio de glucosa para las cabras peripúberes en el experimento se muestran en el Cuadro 6 y Gráfica 13. Las medias de mínimos cuadrados del grupo BETA (92.29 ± 1.17 mg dL⁻¹) y grupo control (90.01 ± 1.17 mg dL⁻¹) no difirieron ($P > 0.05$) entre tratamientos,

sin embargo, se observó un efecto de la suplementación con BC sobre el patrón del nivel sérico de glucosa respecto al tiempo en favor del grupo suplementado. Las mayores concentraciones de glucosa en el grupo BETA, se presentaron en el 1/3 y 2/3 del estudio (muestreos 1, 2 y 4), con un máximo de 96.74 mg dL⁻¹, mientras que la mínima registrada fue en el 2/3 con 87.24 mg dL⁻¹, además se observa una elevación de la concentración de glucosa en el muestreo 7. Mientras que para el caso del grupo control los niveles de glucosa en sangre se observaron de manera descendiente; con una elevación al final del 3/3 periodo del estudio. Al igual que el colesterol, las concentraciones de glucosa no fueron afectadas por el fotoperiodo.



Gráfica 13. Patrón de las concentraciones séricas de Glucosa (mg/dL⁻¹), a través del tiempo en cabras suplementadas (BETA) o no suplementadas (CONT) con β-caroteno, bajo fotoperiodo natural decreciente en la región de la Comarca Lagunera, México. 26°LN 103° LO (1,117 msnm).

5.2. Discusión

La hipótesis planteada en el presente estudio establecía que la suplementación con BC promovería un inicio más temprano de la pubertad, lo cual se relacionaría positivamente con incrementos en los niveles séricos de colesterol y glucosa. Los resultados del presente estudio permiten aceptar parcialmente la hipótesis planteada, ya que, aunque no se observó un mayor porcentaje de cabras mostrando pubertad o un inicio más precoz de la pubertad entre los grupos experimentales ($44 \pm 0.18\%$ vs. $25 \pm 0.18\%$ y 215.7 ± 4.7 d vs. 226.5 ± 4.7 días de nacidas, BETA vs. CONT, respectivamente), sí se observó un efecto positivo de la suplementación de BC sobre el patrón de las concentraciones séricas de colesterol y glucosa a través del tiempo.

Aún cuando se ha propuesto que un óptimo consumo de BC tiene efectos positivos sobre la eficiencia reproductiva en rumiantes (Aréchiga *et al.*, 1998, Arellano-Rodríguez *et al.*, 2007 y 2009; Kawashima *et al.*, 2009), resultados de diferentes estudios han sido contradictorios con reportes adversos por dicha suplementación en rumiantes (Folman *et al.*, 1987). En el presente estudio, no se observó un efecto positivo sobre un inicio mas precoz de la pubertad.

Una posible forma de acción sobre la función reproductiva cuando se suplementa con BC en rumiantes, es su alta relación con incrementos en la esteroidogénesis tanto folicular como lútea (Haliloglu *et al.*, 2002; Arellano-Rodríguez *et al.*, 2009; Kawashima *et al.*, 2010). Estudios recientes en porcinos demuestran un efecto positivo de la suplementación de BC sobre la tasa ovulatoria y el tamaño de camada, sugiriendo que dichos efectos positivos sobre el comportamiento reproductivo fueron directamente regulados por el BC, en un formato independiente de su rol como precursor de vitamina A (Krammer y Aurich, 2010). Sin embargo, en el presente estudio no se estableció una conexión entre la suplementación con BC y un inicio más temprano o en un mayor porcentaje de la pubertad.

5.2.1. Edad, peso vivo y condición corporal

Existen una pléyade de señales ambientales y génicas que afectan la reactivación de las neuronas GnRH y que culminan con el inicio de la pubertad, destacando el perfil endocrino, época del año, estado metabólico, edad, estrés, peso vivo y condición corporal entre otros (Gonzalez-Bulnes *et al.*, 2010). Tanto el peso vivo (PV) como la condición corporal (CC) son una consecuencia correlacionada a cambios en el estado metabólico del animal, los cuales ocurren previo al inicio de la pubertad (Meza-Herrera, 2008; Meza-Herrera *et al.*, 2010a, b). Sin embargo, en el presente estudio no existieron diferencias para PV o CC entre cabras que mostraron o no el inicio de la pubertad. Mientras que la CC se clasificó entre un rango normal de 3 a 3.5 puntos, siendo esta categoría normal, para el caso del PV no difirió entre tratamientos, observando una media inicial de 20.06 kg y alcanzar un peso promedio del estudio de 24.16 kg al final del experimento.

Diversos estudios mencionan que la edad es otro factor determinante en el inicio de la pubertad (Zavala *et al.*, 2008). Al respecto, Escareño (2010) clasifica los sistemas de producción caprinos en la Comarca Lagunera en mas intensivos, intermedios y menos intensivos, observando en éstos edades promedio al primer estro de 6.9 ± 0.6 ; 7.3 ± 0.5 ; 6.5 ± 0.4 meses, respectivamente. Dichos resultados fueron basados en cabras con diferentes genotipos en la Comarca Lagunera, considerando grupos multirraciales no definidos, así como cruza más definidas con razas Alpinas, Nubias y Saanen. Por lo anterior, paralelo a la edad, el tipo de sistema de producción, y posiblemente el peso vivo, promoverán un inicio más o menos precoz de la pubertad.

En el presente estudio, las cabras evaluadas poseían un alto encaste de Saanen-Alpina, y al momento de la pubertad tenían una edad promedio de 7.4 meses, muy similar a lo reportado por Escareño (2010). Los grupos Alpino-Saanen además de mostrar un peso vivo adulto mayor que el promedio de los grupos genéticos observados en sistemas menos intensivos en la Comarca

Lagunera, muestran una marcada estacionalidad reproductiva, y dicho efecto de grupo genético pudiera haber propiciado un inicio mas tardío de la pubertad en nuestro estudio, independientemente del grupo experimental.

5.2.2. Porcentaje de cabras que llegaron a la pubertad

Desde un punto de vista neuroendocrino, la pubertad puede ser definida como la reactivación de los neurones GnRH y por lo tanto con el establecimiento de la ciclicidad ovárica (Meza-Herrera, 2008; López-Medrano *et al.*, 2009; Torres-Moreno *et al.*, 2009; Meza-Herrera *et al.*, 2010a, b). La activación de las neuronas de GnRH resulta en la liberación de GnRH hacia el sistema porta que conecta con la hipófisis, incrementando la frecuencia y amplitud en la secreción pulsátil de LH y FSH, quienes a su vez aumentan la esteodogénesis gonadal, y la síntesis de esteroides, los cuales mantienen una retroalimentación negativa y/o positiva con el eje hipotalámico-hipofisiario. Además de incrementar la esteodogénesis, otra función de LH y FSH es aumentar la actividad gametogénica (Ojeda *et al.*, 2006; Meza-Herrera 2008; Meza-herrera *et al.*, 2010a, b; Sepúlveda y Mericq, 2011).

Actualmente se propone que el orden de la jerarquía de los eventos de la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, se encuentra coordinada por una serie de genes que codifican proteínas necesarias para la comunicación celular, entre los que destacan los genes OCT-2, TTF-1 y EAP-1 (Ojeda *et al.*, 2006; Tena-Sempere, 2009). Los sistemas neuronales de mayor relevancia sobre el mecanismo de la regulación de la expresión de las neuronas de GnRH, son: 1) Los procesos estimulatorios que involucran glutamato, el péptido kisspeptina y su receptor enlazado a proteína G (GPR54), el péptido neurocinina B y el neuropéptido Y, los cuales ejercen los procesos de neurotransmisión y neuromodulación (Ojeda *et al.*, 2006; Meza-Herrera *et al.*, 2010; Kauffman, 2009), 2) Mientras que el sistema inhibitor de las señales sinápticas neuronales de mayor

importancia es proporcionado por ácido gama amino butírico, péptidos opioides y noradrenalina (Ojeda *et al.* 2006; Cooledge, 2010; Sara, 2009; Ojeda y Terasawa, 2002), los que disminuyen su acción al momento de activarse la pubertad (Gammon *et al.*, 2005; Teresawa, 2005; Terasawa y Fernández, 2001), y 3) Sistema de células gliales, el que actúa mediante factor de crecimiento entre ellos el TGF- β 1, IGF-I, bFGF y TGF α (Ojeda *et al.*, 2003; 2006; Tena-Sempere, 2009).

Por otra parte, se ha observado que existen elevadas concentraciones de BC en el ovario, sobre todo el cuerpo lúteo (Chew *et al.*, 1984), además la relación con la conversión de BC en vitamina A, específicamente en el útero y los ovarios (Schweigert, 2003). Se sabe que los niveles de BC en plasma, se relacionan positivamente con la síntesis de progesterona por las células lúteas (Graves-Hoagland *et al.* 1988). En el caso de la síntesis de progesterona en cabras se ha observado que el BC ejerce una sinergia con las células lúteas incrementando la síntesis de P4 en animales suplementados con BC (Arellano-Rodríguez *et al.*, 2007,2009).

Sin embargo, algunos estudios no muestran efectos positivos de la suplementación con BC sobre la reproducción en ganado lechero (Bindas *et al.*, 1984; Marcek *et al.*, 1985; Wang *et al.*, 1988ab), posiblemente debido a la época del año o el nivel fisiológico inicial de BC (Weiss, 1996). Se concluyó que la mejora en el rendimiento reproductivo, considerando mayor número de cuerpos lúteos, menos quistes ováricos, más ovocitos y embriones, se relaciona positivamente con las concentraciones de vitamina A, motivados por una suplementación previa de BC (de Ondarza *et al.*, 2009).

Los efectos del BC en el presente estudio difieren de los encontrados por Arellano-Rodríguez *et al.*, 2007 y 2009, quienes reportaron efectos positivos del BC sobre la función ovárica, en especial en las fases folicular, lútea, así como en la síntesis de P4. Esto puede deberse a que el ganado ingiere el BC de la dieta, el cual es transformado en vitamina A en la mucosa intestinal (Waghorn y Knight,

1992; Kramer, 1992). La pérdida promedio de BC en el rumen es de 20-23%, mientras que 50% de la vitamina A puede provenir del BC en la dieta. Esta relación de conversión solo es válida siempre y cuando la oferta de BC se encuentre al nivel de las necesidades de mantenimiento (Weiss, 1996; Williams, 1998). La concentración de BC plasmático se reduce cuando los lípidos de la digestión son elevados, cuando hay poca absorción de lípidos de la digestión, o cuando el BC es insoluble en los lípidos de la digestión. Otros factores incluyen la disponibilidad de zinc y cobre, los cuales intervienen en la transformación del BC en vitamina A (Waghorn y Knight, 1992). En este sentido la NRC (2007) recomienda suplementar a cabras de 20 kg de PV en crecimiento, 10 mg d⁻¹, considerando mantenimiento y una ganancia de peso de 0-250 g d⁻¹. Sin embargo, la suplementación con BC en éste estudio consideró niveles con 200 mg d⁻¹, y de acuerdo a la absorción y pérdida en rumen, la cantidad de BC incorporado pudo ser aproximadamente de 80 mg de acuerdo a Weiss, (1996) y Williams *et al.*, (1998).

5.2.3. Concentración de colesterol en plasma

Las concentraciones de colesterol son similares a los reportados por Cartmel *et al*, (2005), donde se observaron incrementos de colesterol cuando se suministraba BC, en especial dosis masivas de retinol, además de afectar las concentraciones de colesterol y triglicéridos, también afectan el metabolismo de los lípidos, al afectar la relación de LDL/HDL. Al respecto, una dosis moderada de vitamina A (25,000 UI/d) y retinoides sintéticos, resulta en la disminución de los niveles de colesterol HDL, aumentando los de LDL (Infante *et al.*, 1991; Pastorino *et al*, 1991; Cartmel *et al.*, 1999; 2005). Se sugiere que estos aumentos pueden deberse al incremento en la síntesis hepática de lipoproteínas y la disminución de su catabolismo (Gerber y Erdman, 1981). Lo anterior debido a que la suplementación con ácido-todo-trans-retinoico, promueve la producción de lipoproteínas de VLDL y LDL y la reducción de la actividad de la lipoproteína lipasa, limitando el catabolismo de dichas lipoproteínas (Marsden, 1986). Otros mecanismos que se han descrito como responsables de los

efectos adversos de la vitamina A sobre el perfil lipídico son la elevación de los niveles séricos de lipoproteínas Apo-B, principal componente de lipoproteínas de baja densidad (Vahlquist *et al.*, 1987).

Por otro lado, HDL y su principal componente Apo A-I tienen efecto potencial para iniciar la remoción del exceso de colesterol de los tejidos periféricos, mediante el aumento de su salida hacia el hígado a través de la vía inversa del colesterol (Kashyap, 1989; Zalfaghari y Ross, 1994). En contraste los retinoides regulan de manera inhibitoria la expresión génica de Apo A-I nivel hepático en ratas, además es una forma de eludir la disminución del colesterol HDL después de la administración de dosis de vitamina A (Penniston y Tanumihardjo, 2006; Grenier *et al.*, 2007; Ziozenkova y Plutzky, 2007). En paralelo, la relación entre los carotenoides y el metabolismo lipídico se puede explicar por la forma en la que estos últimos son transportados en el torrente sanguíneo, ya que las subfracciones de lipoproteínas están involucradas en el transporte de carotenos. Más del 50% de los carotenoides se encuentran en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el resto en las de alta densidad (HDL). Lo anterior impacta de manera directa en el transporte de colesterol, y potencialmente modula la biosíntesis de hormonas sexuales por el ovario.

5.2.4. Concentraciones séricas de glucosa

Respecto a los niveles séricos de glucosa en nuestro estudio, aun cuando no presentaron diferencias entre tratamientos, se observó un efecto de la suplementación con BC sobre el patrón del nivel de glucosa a través del tiempo en favor al grupo BETA; las mayores concentraciones de glucosa se presentaron en el 1/3 y 2/3 del estudio (muestréos 1, 2 y 4), con un máximo de 96.74 mg dL⁻¹. Mediante estudios electrofisiológicos se ha podido comprobar que en poblaciones de neuronas, incrementos en los niveles extracelulares de glucosa inhiben las neuronas AgRP/NPY y estimulan las neuronas POMC, las cuales inhiben las sinápsis de las neuronas-GnRH (Ibrahim *et al.*, 2003;

Muroya *et al.*, 1999; Mountjoy *et al.*, 2007; Fioramonti *et al.*, 2007), y por consiguiente la ruptura del sistema que desencadena la pubertad.

Esta elevación de glucosa extracelular, resulta en la disminución del consumo de alimento así como en un incremento en el gasto energético, como una respuesta en la cual se involucran neuronas hipotalámicas, como un proceso modulador de la homeostasis de la glucosa, afectando la secreción del neuropéptido Y, el cual se involucra en ciertos procesos estimulatorios de la secreción de GnRH, pero paralelamente promueve la secreción de ciertos opioides como la proopiomelanocortina (POMC), la cual inhibe las sinapsis de las células neuronales de GnRH. Sin embargo, en el presente estudio, al parecer aun cuando las concentraciones extracelulares de glucosa son mayores en el grupo BETA, la pubertad se presentó con mejores resultados, respecto del grupo control. Por lo anterior se puede inferir que la concentración de 96.74 mg dL^{-1} , no se considera una concentración que afecta de manera negativa las neuronas AgRP/NPY.

5.2.5. La influencia del fotoperiodo en el arranque de la actividad reproductiva

Los hallazgos en nuestros resultados sobre el inicio de la pubertad concuerdan con los encontrados en ovinos (Foster, 1994) y caprinos peripúberes (Escobar, 2011), ya que las cabras iniciaron la actividad ovárica en la época de descenso de luz, además de que las cabras prepúberes requieren de la reducción de las horas luz para iniciar la pubertad (Foster, 1981; Foster *et al.*, 1986; 1988). Esto incluso se manifestó en cabras muy jóvenes, desde 4 a 5 meses de edad (Escobar, 2011). De acuerdo a Foster (1994) y Escobar (2011), el inicio de la actividad reproductiva en pequeños rumiantes esta determinada en mayor grado por el efecto del fotoperiodo, el cual impacta directamente sobre la secreciones de melatonina, y ésta a su vez incrementa la frecuencia de su pulso en otoño. La melatonina estimula el crecimiento folicular en los ovarios y, como consecuencia, la secreción de estrógenos (Greenwald y Roy, 1994). Estos últimos actúan a nivel hipotalámico para

estimular la secreción preovulatoria de GnRH (Evans *et al.*, 1997), la cual a su vez estimula la secreción preovulatoria de la LH necesaria para que se produzca la ovulación. En ovejas nacidas en otoño y primavera, el inicio de la actividad ovárica fue de 48-50 y 26-35 semanas de edad, respectivamente (Foster, 1994). En el caso de cabras nacidas entre los meses de noviembre a mayo, el inicio de la pubertad se presentó con una variabilidad en la distribución 0.35 ($P < 0.05$), expuestas a fotoperiodo natural sobre 22° 58' N y 102° 30' O. Es decir, las cabras de otoño tuvieron que esperar más tiempo la reducción natural del fotoperíodo, por lo que alcanzaron la pubertad a una edad más tardía que las cabras nacidas en primavera (Escobar, 2011).

Recientemente, respecto a los mecanismos que activan el inicio de la pubertad en cabras, Meza-Herrera *et al.* (2011), sugieren que en cabras suplementadas con glutamato, tanto la condición corporal como el peso vivo del animal, no difirieron entre los animales que lograron o no la pubertad. Por ello, el mecanismo de arranque de la pubertad en dichas cabras, se asume que fue determinado principalmente por los sistemas de neuromodulación y neurotransmisión a nivel de las neuronas GnRH, los cuales involucran la vía glutamatérgica, KAP3, Nell2 y kisspeptina y no así por las condiciones de reservas corporales o el peso vivo (Meza-Herrera *et al.*, 2011).

VI. CONCLUSIONES

La suplementación oral de largo plazo, junio a noviembre, de betacaroteno en cabras con marcado encaste a Saanen-Alpino, a 26° LN, no promovió un mayor porcentaje de cabras mostrando pubertad o un inicio más precoz de la pubertad. Sin embargo, la suplementación con BC promovió un efecto positivo sobre el patrón de las concentraciones séricas de colesterol y glucosa a través del tiempo. Así mismo, se observó una correlación negativa entre el fotoperíodo y el porcentaje de cabras mostrando pubertad.

En el presente estudio las diferencias en las concentraciones de colesterol y glucosa a través del tiempo en el grupo suplementado con BC, sugieren una influencia sobre los sistemas neuroendocrinos y fisiológicos relacionados con el metabolismo energético, al incrementarse los niveles de colesterol y glucosa en el grupo suplementado.

De lo anterior se desprende un rol potencial de la suplementación de BC sobre ciertos grupos celulares ováricos, altamente dependientes de glucosa, y otros involucrados en la ruta estereodogénica, altamente dependientes de colesterol, lo cual podría afectar en turno la función reproductiva. Lo anterior puede ser de importancia no solo clínica y terapéutica, sino desde una óptica productiva en la industria caprina.

VII. LITERATURA CITADA

- Adán R.A., Cone R.D., Burbach J.P. y Gispen W.H. 1994. Differential effects of melanocortin peptides on neural melanocortin receptors. *Mol Pharmacol*; 46:1182–1190
- Ahima R.S., Dushay J., Flier S.N., Prabakaran D. y Flier J.S. 1997. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest*; 99:391-5.
- Ahima R.S., Prabakaran D. y Mantzoros C. 1996. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*; 382(6588):250-2.
- Akers R.M., Bauman D.E., Capuco A.V., Goodman G.T. y Tucker H.A. 1981. Prolactin regulation of milksecretion and biochemical differentiation of mammary epithelial cells in periparturient cows. *Endocrinology*; 109:23-30.
- Alrefai W., Annaba F., Sarwar Z., Dwivedi A., Saksena S. y Singla A. 2006. Modulation of human Niemann-Pick C1 like 1 gene expression by sterol: role of sterol regulatory element binding protein-2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 279:G369-G76.
- Altmann S.W., Davis H.R. Jr., Zhu L.J., Yao X., Hoos L.M. y Tetzloff G. 2004. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*; 303:1201-4.
- Anand B.K., Chhina G.S., Sharma K.N., Dua S. y Singh B. 1964. Activity of single neurons in the hypothalamic feeding centers: effect of glucose. *Am J Physiol*; 207:1146–1154
- Andrews J., Vazquez-Anon M. y Bowman G. 2006. Fat stability and preservation of fatty acids with AGRADO® antioxidant in feed ingredients used in ruminant rations. *J. Dairy Sci*; 89(Suppl.1):60. (Abstr.) 57:307-310.
- Apfel R., Benbrook D., Lernhardt E., Ortiz M.A., Salbert G. y Pfahl M. 1994. A novel orphan receptor specific for a subset of thyroid hormone-responsive elements and its interaction with the retinoid/thyroid hormone receptor subfamily. *Mol. Cell. Biol*; 14 :7025-35.
- Aréchiga C., Aguilera J., Rincón R., Méndez de Lara S., Bañuelos R. y Meza-Herrera C.A. 2008. Situación actual y perspectivas de la producción caprina ante el reto de la globalización. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*; 9:1-14.
- Aréchiga C.F., Staples C.R., McDowell L.R. y Hansen P.J. 1998. 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.
- Arellano-Rodríguez G., Meza-Herrera C.A., Rodríguez-Martínez R., Dionisio-Tapia R., Hallford D.M., Mellado M. y González-Bulnes A. 2009. Short -term intake of β -carotene-supplemented diets enhances ovarian function and progesterone synthesis in goats. *Journal of Physiology and animal nutrition*; 93: 710–715.
- Arellano-Rodríguez G., Meza-Herrera C.A., Rodríguez-Martínez R., Velázquez-Méndez G., Mellado M., Salinas H., Pérez-Razo M.A., y Sánchez F. 2007. Short-term betacarotene supplementation positively affects ovarian follicular development and ovulation rate in goats. *Journal of Applied Animal Research*; 32:177-180.

- Armstrong G.A. y Hearst J.E. 1996. Carotenoids 2: genetics and molecular biology of carotenoid pigment biosynthesis. *FASEB J*; 10:228–237.
- Azhar S. y Reaven E. 2002. Scavenger receptor class BI and selective cholesteryl ester uptake: partners in the regulation of steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol*; 195:1-26.
- Azhar S., Chen Y.D. y Reaven G.M. 1984. Gonadotropin modulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme: A reductase activity in desensitized rat ovary. *Biochemistry*; 23:4533-4538.
- Azhar S., Leers-Sucheta S. y Reaven E. 2003. Cholesterol uptake in adrenal and gonadal tissues: the SR-BI and 'selective' pathway connection. *Front Biosc*; 998-1029.
- Banks W.A. 2006. Blood–brain barrier and energy balance. *Obesity (Silver Spring)* 14(Suppl 5):234S–237S
- Baranowska B., Chmielowska M., Wolinska-Witort E., Roguski K. y Wasilewska-Dziubinska E. 2001. The relationship between neuropéptidos and hormones in starvation. *Neuro Endocrinol Lett*; 22: 349-55.
- Bastien J. y Rochette E. 2004. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene*; 328:1-16.
- Beaven S.W. y Tontonoz P. 2006. Nuclear receptors in lipid metabolism: targeting the heart of dyslipidemia. *Annu Rev Med*; 57:313-29.
- Bershad S., Rubinstein A., Paterniti J.R., Le N.A., Poliak S.C., Heller B., Ginsberg H.N., Fleishmajer R., y Brown W.V. 1985. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med*; 313:981–985.
- Biebermann H., Castaneda T.R., Van Landeghem F., Von Deimling A., Escher F., Brabant G., Hebebrand J., Hinney A., Tschop M.H., Gruters A. y Krude H. 2006. A role for beta-melanocyte-stimulating hormone in human body-weight regulation. *Cell Metab*; 3:141–146.
- Bieber-Wlaschny M. 1998. Requerimientos Vitamínicos de la Vaca Lechera. Ed.F.Hoffmann-La Roche SA, Basilea, Suiza: 1988.
- Bindas E.M., Gwazdauskas F.C., Aiello R.J., Herbein J.H., McGilliard M.L. y Polan C.E. 1984. Reproductive and metabolic characteristics of dairy cattle supplemented with β -carotene. *J. Dairy Sci*; 67:1249-1255.
- Bittman E.L., Karsch F.J. y Hopkins J.W. 1983. Role of the pineal gland in ovine photoperiodism: regulation of seasonal breeding and negative feedback effects of estradiol upon luteinizing hormone secretion. *Endocrinology*; 113:329-336.
- Botella LL. J. 1982. Endocrinología de la mujer. Tomo 1. Edic. Revol., La Habana.
- Bowles J., Knight D., Smith C., Wilhelm D., Richman J., Maniya S., Yashiro K., Chawengsaksophak K., Wilson M.J., Rossant J., Hamada H. y Koopman P. 2006. Retinoid signaling determines germ cell fate in mice. *Science*; 312: 596–600.
- Boyazoglu J., Hatziminaoglou I. y Morand-Fehr P. 2005. The role of goat in society: Past, present and perspectives for the future. *Small Rumin Res*; 60:13-23.

- Brann D.W. y Mahesh V.B. 1997. Excitatory amino acid: evidence for a role in the control of reproduction and anterior pituitary hormone secretion. *Endocrine Rev*; 18:678-700.
- Bronson F.H. y Heideman P.D. 1994. Seasonal regulation of reproduction in mammals. En: Knobil E., Neil J D, editors. *The Physiology of Reproduction*. New York: Raven Press: 541-584.
- Bruhn J.C. y Oliver J.C. 1978. Effect of storage on tocopherol and carotene concentrations in alfalfa hay. *J. Dairy Sci*; 61:980-982.
- Bucholtz D.C., Vidwans N.M., Herbosa C.G., Schillo K.K. y Foster D.L. 1996. Metabolic interfaces between growth and reproduction: pulsatile luteinizing secretion is dependent on glucose availability. *Endocrinol*; 137:601-607.
- Burdakov D. y Lesage F. 2010. Review: Glucose-induced inhibition: how many ionic mechanisms? *Acta Physiol*; 198:295-301.
- Burdick D. y Fletcher D.L. 1985. Carotene-xanthophyll in field-wilted and dehydrated alfalfa and coastal Bermuda grass. *J. Agric. Food Chem*; 33:235-238.
- Cantú, R.E., Colín, N.M., Contreras, M., García, J. 1989. Estudios sobre la estacionalidad reproductiva de los machos caprinos de las razas Saanen y Alpina. En: *Memorias de la V Reunión Nacional sobre Caprinocultura*. Zacatecas, México. p.67.
- Carbone S., Szwarcfarb B., Otero-Losada M.E. y Moguilevsky J.A. 1992. Effects of ovarian steroidson gonadotropin response to N-methyl-D-aspartate and on hypothalamic excitatory amino acid levels during sexual maturation in female rats. *Endocrinol*; 130:365-1370.
- Cardinault N., Doreau M. y Noziere P. 2004. Fate of carotenoids in the rumen. *Renc. Rech. Ruminants*; 11, 82.
- Carroll K.K. y Hamilton R.M.G. 1973. Plasma cholesterol levels in suckling and weaned calves, lambs, pigs, and colts. *Lipids*; 8:635-640.
- Cartmel B., Dziura J., Cullen M.R., Vegso S., Omenn G.S., Goodman G.E. y Redlich C.A. 2005. Changes in cholesterol and triglyceride concentrations in the Vanguard population of the Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET). *European Journal of Clinical Nutrition*; 59:1173-1180
- Cartmel B., Moon T.E. y Levine N. 1999. The effects of long term intake of retinol on selected clinical and laboratory parameters. *Am J Clin Nutr*; 69:937-943.
- Casanueva F.F. y Dieguez C. 1999. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Front Neuroendocrinol*; 20:317-63.
- Cavender C.P., Turley S.D. y Dietschy J.M. 1995. Sterol metabolism in fetal, newborn, and suckled lambs and their response to cholesterol after weaning. *Am J Physiol*; 269:E331-E340.
- Chakraborty T.R., Laurie N.G. y Gore A.C. 2003. Colocalization and hormone regulation of estrogen receptor α and N-methyl-D-aspartate receptor in hypothalamus of female rat. *Endocrinol*; 144:299-305.
- Charreau E.H., Calvo J.C., Nozu K., Pignataro O., Catt K.J. y Dufau M.L. 1981. Hormonal modulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in gonadotropin-stimulated and desensitized testicular Leydig cells. *J Biol Chem*; 256:12919-12724.

- Chauveau-Duriot B., Thomas D., Portelli J. y Doreau M. 2005. Carotenoids content in forages: variation during conservation. *Renc Rech Ruminants*; 12:117.
- Chawla A., Boisvert W.A., Lee C.H., Laffitte B.A., Barak Y. y Joseph S.B. 2001. A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell*; 7:161-71.
- Chehab FF, Lim ME, Lu R. 1996. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; 12: 318-20.
- Chen H.C. 2001. Molecular mechanisms of sterol absorption. *J Nutr*; 131: 2603-5.
- Chew B.P. 1983. Vitamin A and beta carotene influence on bovine mastitis. *Proc 18th Pacific Northwest Nutr Conf*; 77.
- Chew B.P. 1993. Role of carotenoids in the immune response. *J Dairy Sci*; 76:2804-2811.
- Chew B.P., Hollen L.L., Hillers J.K. y Herlugson M.L. 1982. Relationship between vitamin A and β -carotene in blood plasma and milk and mastitis in Holsteins. *J Dairy Sci*; 65:2111-2118.
- Chew B.P., Holpuch D.M. y O'Fallon J.V. 1984. Vitamin A and β -carotene in bovine and porcine plasma, liver, corpora lutea, and follicular fluid. *J Dairy Sci*; 67:1316-1322.
- Chinetti G., Lestavel S., Bocher V., Remaley A.T., Neve B. y Torra I.P. 2001. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med*; 7:53-8.
- Chua S.C.Jr., Leibel R.L. y Hirsch J. 1991. Food deprivation and age modulate neuropeptide gene expression in the murine hypothalamus and adrenal gland. *Brain Res Mol Brain Res*; 9:95-101.
- Clark J.T., Kalra P.S., Crowley W.R. y Kalra S.P. 1984. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology*; 115:427-429.
- Conley A.J. y Mason J.I. 1990. Placental steroid hormones. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*; 4:249-272.
- Cooledge W.H., Hua Mei y Xavier d'Anglemont. 2010. Molecular and Cellular. *Endocrinology*; 324:12-20.
- Cruz M.L., Mimouni F., Wong W., Hachey D.L., Klein P. y Tsang R.C. 1991. Effects of infant nutrition on cholesterol synthesis rates in infancy (Abstract). *Clin Res*; 39:689A.
- Cruz, M.L.A., Wong W.W., Mimouni F., Hachey D.L., Setchell K.D.R., Klein P.D. y Tsang R.C. 1994. Effects of infant nutrition on cholesterol synthesis rates. *Pediatr Res*; 35:135-140.
- Cunningham M.J., Clifton D.K. y Steiner R.A. 1999. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod*; 60: 216-22.
- Davis P.A. y Forte T.M. 1982. Neonatal umbilical cord blood lipoproteins. Isolation and characterization of intermediate density and low density lipoproteins. *Arteriosclerosis*; 2:37-43.
- De la Rosa Carbajal, Sebastián. 2011. Manual de producción caprina: Capítulo 7: Manejo y Organización. - 1a ed. -Formosa. Pag: 90 il.; 23x16 cm. ISBN 978-987-33-0421-7: disponible en la web: <http://ppryc.files.wordpress.com/2011/04/capitulo-7.pdf>

- De Ondarza M.B., Wilson J.W. y Engstrom M. 2009. Case study: Effect of supplemental beta-carotene on yield of milk and milk components and reproduction of dairy cows. *Prof Anim Sci*; 25:510-516.
- Dietschy J.M. y Turley S.D. 2004. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J Lipid Res*; 45:1375–1397.
- Duval C., Touche V., Tailleux A., Fruchart J.C., Fievet C. y Clavey V. 2006. Niemann-Pick C1 like 1 gene expression is down-regulated by LXR activators in the intestine. *Biochem Biophys Res Commun*; 340: 1259-63.
- Ebling F.J. 2005. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction*; 129:675–683.
- Escareño Sánchez Luis Manuel. 2010. Tesis doctoral: Diseño e implementación de un programa de mejoramiento genético de tipo comunitario de caprinos en el norte de México. University of Natural Resources and Applied Life Sciences. Department of Sustainable Agricultural Systems. Vienna, Austria. April 2010.
- Escobar Medina F.J. 2011. Estacionalidad reproductiva de la cabra. Universidad Autónoma de Zacatecas unidad Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Zacatecas, México. fescobar@cantera.reduaz.mx; In press Disponible en <http://es.scribd.com/doc/47199876/Estacionalidad-Reproductiva-en-la-Cabra> consultado 20 de agosto de 2010.
- Evans N.P., Dahl G.E., Mauger D. y Krasch F.J. 1995. Estradiol induces both qualitative and quantitative changes in the pattern of gonadotropin releasing hormone secretion during the presurge period in the ewe. *Endocrinology*; 136:1603-1609.
- Evans N.P., Dahl G.E., Padmanabhan V., Thrums L.A. y Karsch F.J. 1997. Estradiol requirements for induction and maintenance of the gonadotropin-releasing hormone surge: implications for neuroendocrine processing of the estradiol signal. *Endocrinology*; 138: 5408-5414.
- Evans R.M. 2005. The nuclear receptor superfamily: a Rosetta stone for physiology. *Mol Endocrinol*; 19:1429–1438.
- Fan W., Boston B.A., Kesterson R.A., Hruby V.J. y Cone R.D. 1997. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature*; 385:165–168.
- Farese R.V.Jr. y Herz J. 1998. Cholesterol metabolism and embryogenesis. *Trends in Genetics*; 14:115-120.
- Farese R.V.Jr. y Walther T.C. 2009. Lipid droplets finally get a little R-E-S-P-E-C-T. *Cell*; 139:855-860.
- Faure G.R. y Fernández L.O. 1998. La pubertad de la hembra bovina. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria La Habana, Cuba.
- Fielding C. y Fielding P. 1981. Evidence for a lipoprotein carrier in human plasma catalyzing sterol efflux from cultured fibroblasts and its relationship to lecithin: cholesterol acyltransferase. *Proceedings on National Academy of Sciences USA*; 78:3911-3914.
- Fioramonti X., Contie S., Song Z., Routh V.H., Lorsignol A. y Penicaud L. 2007. Characterization of glucosensing neuron subpopulations in the arcuate nucleus: integration in neuropeptide Y and pro-opio melanocortin networks? *Diabetes*; 56:1219–1227.

- Fioramonti X., Lorsignol A., Taupignon A. y Penicaud L. 2004. A new ATP-sensitive K⁺ channel-independent mechanism is involved in glucose-excited neurons of mouse arcuate nucleus. *Diabetes*; 53:2767–2775.
- Folman Y., Ascarelli I., Kraus D. y Barash H. 1987. Adverse effect of beta-carotene in diet on fertility of dairy cows. *Journal of Dairy Science*; 70:357-366.
- Foster D.L. 1981. Mechanism for delay of first ovulation in lambs born in the wrong season(Fall). *Biol Reprod*; 25:85-92
- Foster D.L. 1994. Puberty in the sheep. In: E. Knobil; J. D. Neil (eds.) *The Physiology of Reproduction*. Second edition. Raven Press, New York, N.Y. pp: 411-451.
- Foster D.L., Yellon D.M., Ebling F.J.L. y Claypool L.E.. 1988. Are ambient short days cues necessary for puberty in a short days breeder. *Biol Reprod*; 38: 821-829.
- Fraser P.D. y Bramley P.M. 2004. The biosynthesis and nutritional uses of carotenoids. *Prog Lipid Res*; 43:228–265.
- Fruhbeck G. 2006. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J*; 393:7-20.
- Gamez-Vazquez H.G., Rosales-Nieto C.A., Bañuelos-Valenzuela R., Urrutia-Morales J., Diaz-Gomez M.O., Silva-Ramos J.M. y Meza-Herrera C.A.. 2008. Body condition score positively influence plasma leptin concentrations in criollo goats. *Journal of Animal and Veterinary Advances*; 7:1237-1240.
- Gammon C.M., Freeman G.M.Jr., Xie W., Petersen S.L. y Wetsel W.C. 2005. Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion by Cannabinoids. *Endocrinology*; 146:4491–4499.
- Gandul-Rojas B. y Mínguez-Mosquera M.I. 1996. Chlorophyll and carotenoids composition in virgin olive oils from various spanish olive varieties. *J Sci Food Agric*; 72:31-39.
- Gay V. y Plant T.M. 1987. N-methyl-D-aspartate elicits hypothalamic gonadotropin- releasing hormone released in prepubertal male Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinol*; 120:2289-96.
- Gerber L. y Erdman J. 1981. Hyperlipidemia in rats fed retinoic acid. *Lipids*; 16:496-501.
- Gimpl G. y Gehrig-Burger K. 2007. Cholesterol Reporter Molecules. *Bioscience Reports*; 27:335-358.
- Goldman B.D. 2001. Mammalian photoperiodic system: Formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *J Biol Rhythms*; 16:283–301.
- Goldstein J.L. y Brown M.S. 2009. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 29:431-438.
- Golos T.G. y Strauss J.F. 1988. 8-Bromoadenosine cyclic 3', 5'-phosphate rapidly increases 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase mRNA in human granulosa cells: role of cellular sterol balance in controlling the response to tropic stimulation. *Biochemistry*; 27:3503-3506.
- Gonzalez-Bulnes A., Meza-Herrera C.A., Rekik M., Ben Salem H. y Kridli R.T. 2010. Limiting factors and strategies for improving reproductive outputs of small ruminants reared in semi-arid environments. In: *Semi-arid environments: Agriculture, water supply and vegetation*. Ed: K.M. Degenovine. Nova Science Publishers Inc. Hauppauge, NY, USA.

- Goodman R.L. 1994. Neuroendocrine control of the ovine estrous cycle. In: E. Knobil; J D and Neil (eds.). The Physiology of Reproduction. Second edition. Raven Press, New York, N.Y. pp 659-709.
- Goodman R.L., Lehman M.N., Smith J.T., Coolen L.M., de Oliveira C.V., Jafarzadehshirazi M.R., Pereira A., Iqbal J., Caraty A., Ciofi P. y Clarke I.J. 2007. Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and neurokinin B. *Endocrinology*; 148:5752–5760.
- Goto K., Kajisa O., Ezoe K., Nakanishi Y., Ogawa K., Tasaki M., Ohta H., Inohae S., Tateyama S., y Kawabata T. 1989. Relationship between plasma β -carotene concentration and embryo quality in superovulated Japanese black cattle. *Mem Fac Agr Kagoshima Univ*; 25:113-117.
- Gow C.B., McDowell G.H. y Jenkin G. 1983. The importance of prolactin for initiation of lactation in the pregnant ewe. *Aust J Biol Sci*; 36:357-367.
- Graves-Hoagland R.L., Hoagland T.A., y Woody C.O. 1988. Effect of β -carotene and vitamin A on progesterone production by bovine luteal cells. *J Dairy Sci*; 71:1058-1062.
- Greenburg L.G., Bristol F., Murphy B.D. y Laarveld B. 1986. β -carotene does not influence fertility in beef heifers. *Theriogenology*; 26:491-508.
- Greenwal G.S. y Roy S.K. 1994. Follicular development and its control. In: Knobil E, Neill JD, editors. The Physiology of Reproduction. New York: Raven Press; pp: 629-724.
- Grenier E., Schwalm F., Beaulieu J., Seidman E., Delvin E., Sane A., Tremblay E., Garofalo C. y Levy E. 2007. Effect of retinoic on cell proliferation and differentiation as well as on lipid synthesis, lipoprotein secretion, and apolipoprotein biogenesis. *American Journal of Physiology and Gastrointestinal Liver Physiology*; 293:G1178-G1189.
- Grobe-Einsler, R. 1982. Vergleichende Untersuchung über Gallensauren und Cholesterinsynthese im Kleinkindesalter bei gesunden und bei Kindern mit cystischer Fibrose. Universität zu Bonn, Bonn, Germany.
- Gropp E., Shanabrough M., Borok E., Xu A.W., Janoschek R., Buch T., Plum L., Balthasar N., Hampel B., Waisman A., Barsh G.S., Horvath T.L. y Bruning J.C. 2005. Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. *Nat Neurosci*; 8:1289–1291.
- Gu G.B. y Simerly R.B. 1997. Projection of the sexually dimorphic anteroventral periventricular nucleus in the female rat. *J Comp Neurol*; 384:142-164.
- Gu G.B., Varoqueaux F. y Simerly R.B. 1999. Hormone regulation of glutamate receptor gene expression in the anteroventral periventricular nucleus of the hypothalamus. *J Neurosci*; 19:3213-3222.
- Guerra-García M., Meza-Herrera C.A., Sánchez-Torres-Esqueda M.T., Gallegos-Sánchez J., Torres-Hernández G. y Pro-Martínez A. 2009. IGF-I y actividad ovárica de cabras en condición corporal divergente y con un suplemento de proteína no degradable en rumen IGF-I ovarian activity of goats in divergent body condition and with a supplement of non-degradable protein in rumen. *Agrociencia*; 43:241-247.
- Haliloglu S., Baspinar N., Serpek B., Erdem H. y Bulut Z. 2002. Vitamin A and beta-carotene levels in plasma, corpus luteum and follicular fluid of cyclic and pregnant cattle. *Reprod Domest Anim*; 37: 96–99.

- Hammad S.M., Barth J.L., Knaak C. y Argraves W.S. 2000. Megalin acts in concert with cubilin to mediate endocytosis of high-density lipoproteins. *J Biol Chem*; 275:12003-12008.
- Hart Ic. y Morant S.V. 1980. Roles of prolactin, grow hormone, insulin and thyroxine in steroid-induced lactation in goats. *J Endocrinol*; 84:343-351.
- Hayes K.C., Pronczuk A., Wood R.A., Guy D.G.. 1992. Modulation of infant formula fat profile alters the low-density lipoprotein/ high density lipoprotein ratio and plasma fatty acid distribution relative to those with breast-feeding. *J Pediatr*; 120:S109–S116.
- Heart Protection Study Collaborative Group. 2002. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 23–33.
- Herz J., Willnow T.E. y Farese R.V.Jr. 1997. Cholesterol, hedgehog and embryogenesis. *Nat Gen*; 15:123-124.
- Hino T., Andoh N., y Ohgi H. 1993. Effects of β -carotene and α -tocopherol on rumen bacteria in the utilization of long-chain fatty acids and cellulose. *J Dairy Sci*; 76:600-605.
- Hu J., Zhonghua Zhang, Wen-Jun Shen y Azhar S. 2010. Review: Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. *Nutrition y Metabolism*; 7:47.
- Hughes G.S.Jr., Ringer T.V., Francom S.F., Means L.K. y DeLoof M.J. 1994. Lack of effects of beta-carotene on lipids and sex steroid hormones in hyperlipidemics. *Am J Med Sci*; 308:16–22.
- Hui D.Y. y Howles P.N. 2005. Molecular mechanisms of cholesterol absorption and transport in the intestine. *Semin Cell Dev Biol*; 16: 183-92.
- Ibrahim N., Bosch M.A., Smart J.L., Qiu J., Rubinstein M., Ronnekleiv O.K., Low M.J. y Kelly M.J. 2003. Hypothalamic proopiomelanocortin neurons are glucose responsive and express K(ATP) channels. *Endocrinology*; 144:1331–1340
- Ikonen E. 1997. Molecular mechanism of intracellular cholesterol transport. *Curr Opin Lipid*; 8:60-64.
- Inaba T., M. Mezan M., Shimizu R., Nakano Y. y Mori J. 1986. Plasma concentration of β -carotene and vitamin A in cows with ovarian cysts. *Jpn J Vet Sci*; 48:1275-1278.
- Infante M., Pastorino U., Chiesa G., Bera E., Pisani P., Valente M. y Raviassi G. 1991. Laboratory evaluation during high-dose vitamin A administration: a randomized study of lung cancer patients after surgical resection. *J Cancer Res Clin Oncol*; 117:156–162.
- Isozaki O., Tsushima T., Miyakawa M., Nozoe Y., Demura H. y Seki H. 1999. Growth hormone directly inhibits leptin gene expression in visceral fat tissue in fatty Zucker rats. *J Endocrinol*; 161:511-6.
- Jacquard C., Trioulier Y., Cosker F., Escartin C., Nicolas B.N.; Philippe H.P., Cancela J.M., Gilles B.G. y Brouillet E. 2006. Brain mitochondrial defects amplify intracellular $[Ca^{+}]$ rise and neurodegeneration but not Ca^{+} entry during NMDA receptor activation. *FASEB J*; 20:1021-1023.
- Janowski B.A., Willy P.J., Devi T.R., Falck J.R. y Mangelsdorf D.J. 1996. An oxysterol signaling pathway mediated by the nuclear receptor LXR α . *Nature*; 383:728-731.

- Johansson M.B.N. y Karlsson B.W. 1982. Lipoprotein and lipid profiles in the blood serum of the fetal, neonatal and adult pig. *Biol. Neonate*. 42:127–137.
- Jordan S.D., Könnér A.C. y Brüning J.C. 2010. Review: Sensing the fuels: glucose and lipid signaling in the CNS controlling energy homeostasis. *Cell Mol Life Sci*; 67:3255–3273.
- Kaewlamuna W., Okouya M., Humblot P., Techakumphud M. y Pontera A. 2011. Does supplementing dairy cows with β -carotene during the dry period affect postpartum ovarian activity, progesterone, and cervical and uterine involution? *Theriogenology*; 75:1029-1038.
- Karppi J., Tarja N., Sudhir K., Tiina H.R. y Nyyssönen K. 2010. Lycopene, lutein and β -carotene as determinants of LDL conjugated dienes in serum. *Atherosclerosis*; 215:565-572.
- Karsch F.J., Cummins J.T., Thomas G.E. y Clarke I.J. 1987. Steroid feedback inhibition of pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone in the ewe. *Biol Reprod*; 36:1207-1218.
- Kashyap M. 1989. Basic considerations in the reversal of atherosclerosis: significance of high-density lipoprotein in stimulating reverse cholesterol transport. *American Journal of Cardiology*; 63:56H-59H.
- Kauffman A.S. 2009. Sexual differentiation and the Kiss1 system: hormonal and developmental considerations. *Peptides*; 30:83–93.
- Kauffman A.S. Gottsch M.L. y Roa J. 2007. Sexual differentiation of Kiss1 gene expression in the brain of the rat. *Endocrinology*; 148:1774-83.
- Kawashima C., Kida K., Schweigert F.J. y Miyamoto A. 2009a. Relationship between plasma β -carotene concentrations during the peripartum period and ovulation in the first follicular wave postpartum in dairy cows. *Anim Reprod Sci*; 111:105-111.
- Kawashima C., Nagashima S., Fujihara Y., Schweigert F.J., Sawada K., Miyamoto A. y Kida K. 2009b. Effect of β -carotene supply during the close-up dry period on ovulation at the first follicular wave postpartum in dairy cows. *J Dairy Sci*; 92(E-Suppl. 1):106.
- Kia H.K., Yen G., Krebs C.J. y Pfaff D.W. 2002. Colonization of estrogen receptor alpha receptor and NMDA-2D mRNAs in amygdaloid and hypothalamic nuclei of the mouse brain. *Brain Res Mol Brain Res*; 104:47-54.
- Klören W.R.L. y Norton B.W. 1995. Melatonin and fleece growth in Australia cashmere goats. *Small Ruminant Res*; 17:179-185.
- Knights M. y García G.W. 1997. The status and characteristics of the goat (*Capra hircus*) and its potential role as a significant milk producer in the tropics: A review. *Small Rumin Res*; 26:203-215.
- Könnér A.C., Klockener T. y Brüning J.C. 2009. Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond. *Physiol Behav*; 97:632–638.
- Korner J., Savontaus E., Chua S.C.Jr., Leibel R.L. y Wardlaw S.L. 2001. Leptin regulation of *Agrp* and *Npy* mRNA in the rat hypothalamus. *J Neuroendocrinol*; 13: 959-66.
- Koubova J., Menke D.B., Zhou Q., Capel B., Griswold M.B. y Page D.C. 2006. Retinoic acid regulates sex-specific timing of meiotic initiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*; 103:2474–2479.

- Kramer H.K. 1992. (The Mode of Action of Beta-carotene in Cattle ovaries) Der wirkungsmechanismus des Beta-carotins am ovar des rindes. *Ubers Tierernahrg*; 20:123-133.
- Krammer G. y Aurich J. 2010. Effect of intramuscularly administred beta-carotene on reproductive performance in sows. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*; 123:496-499.
- Kuhl J., Aurich J.E., Wulf M., Hurtienne A., Schweigert F.J. y Aurich C. 2011. Effects of oral supplementation with B-carotene on concentrations of B-carotene, vitamin A and alpha-tocopherol in plasma, colostrums and milk of mares and plasma of their foals and on fertility in mares. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. In press.
- Kumar N.S. y Mansbach C.M. 1997. Determinants of triacylglycerol transport from the endoplasmic reticulum to the Golgi in intestine. *Am J Physiol*; 273:G18-30.
- Kumar N.S. y Mansbach C.M. 1999. Prechylomicron transport vesicle: isolation and partial characterization. *Am J Physiol*; 276:G378-86.
- Latscha T. 1990. Carotenoids-their Nature and Significance in Animal Feeds. F. Hoffmann-La Roche Ltd, Animal Nutrition and Health, Basle, Switzerland.
- LeBlanc S.J., Herdt T.H., Seymour W.M., Duffield T.F. y Leslie K.E. 2004. Peripartum serum vitamin E, retinal, and beta-carotene in dairy cattle and their associations with disease. *J Dairy Sci*; 87:609-619.
- Lee Y.S., Challis B.G., Thompson D.A., Yeo G.S., Keogh J.M., Madonna M.E., Wraight V., Sims M., Vatin V., Meyre D., Shield J., Burren C., Ibrahim Z., Cheetham T., Swift P., Blackwood A., Hung C.C., Wareham N.J., Froguel P., Millhauser G.L., O'Rahilly S. y Farooqi I.S. 2006. A POMC variant implicates beta-melanocyststimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell Metab*; 3:135-140.
- Lehmann J.M., Kliewer S.A., Moore L.B., Smith-Oliver T.A., Oliver B.B. y Su J.L. 1997. Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway. *J Biol Chem*; 272: 3137-40.
- Lincoln G.A y Backer B.I. 1995. Seasonal and photoperiod-induced changes in the secretion of α -melanocyte-stimulating hormone in Soay sheep: temporal relationships with changes in β -endorphin, prolactin, follicle-stimulating hormone, activity of the gonads and growth of wool andhorns. *J Endocrinol*; 144:471-481.
- Lincoln G.A. 1990. Correlation with changes in horns and pelage, but nor reproduction, or seasonalcycles in the secretion of prolactin in rams of wild, feral and domestic breeders of sheep. *J Reprod Fertil*; 90: 285-296.
- Lincoln GA. 1986. Melatonin and the prospect of a cold winter. *J Endocrinol* 1986; 111 suppl:10.
- Lindsay D.R. 1991. Reproduction in the sheep and goat. In: Cupps PT, editor. *Reproduction inDomestic Animals*. San Diego, Calif. Academic Press, Inc, pp: 491-517.
- Liscum L. y Munn N.J. 1999. Intracellular cholesterol transport. *Biochim Biophys Acta*; 1438:19-37.
- Littell C.R., Freund J.R. y Philip C. 1991: *SAS System for Linear Models*, 3rd edn. SAS Institute, Cary, N.C.

- Livingston A.L., Knowles R.E., Nelson J.W. y Kohler G.O. 1968a. Xanthophyll and carotene loss during pilot and industrial scale alfalfa processing. *J Agric Food Chem*; 16:84–87.
- Livingston A.L., Smith D., Carnahan H.L., Knowles R.E., Nelson J.W. y Kohler G.O. 1968b. Variation in the xanthophyll and carotene content of lucerne, clovers and grasses. *J Sci Food Agric* 19:632–636.
- Lloyd R.V., Jin L. y Tsumanuma I. 2001. Leptin and leptin receptor in anterior pituitary function. *Pituitary*; 41:33-47.
- Long-Jun W., Xu H., Ren M., Cao X., y Zhuo M. 2007. Pharmacological isolation of postsynaptic currents mediated by NR2A- and NR2B-containing NMDA receptors in the anterior cingulate cortex. *Mol Pain*; 3:11.
- López-Medrano J.I., Meza-Herrera C.A., González-Bulnes A., Torres-Moreno M., Mellado-Bosque M., Wurzinger M. y Trejo-Calzada R. 2009. Nota corta. Efecto del suministro de glutamato exógeno en el inicio de la pubertad en cabras: II. Niveles séricos de triiodotironina. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*; 11:197–200.
- Lotthammer K.H. 1978. Importance and role of beta-carotene for bovine fertility. *Roche Symp London* pp 5-44.
- Lotthammer K.H. 1979. Importance of beta-carotene for the fertility of dairy cattle. *Feedstuffs*; 51(43):16.
- MacLean G., Li H., Metzger D., Chambon P. y Petkovich M. 2007. Apoptotic extinction of germ cells in testes of Cyp26b1 knockout mice. *Endocrinology*; 148:4560–4567.
- Mahesh V.B., Zamorano P., De Sevilla L., Lewis D. y Brann D.W. 1999. Characterization of ionotropic glutamate receptor in rat hypothalamus, pituitary and immortalized gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons (GT cells). *Neuroendocrinol*; 69:397-407.
- Malerod L., Juvet L.K., Hanssen-Bauer A., Eskild W. y Berg T. 2002. Oxysterol-activated LXRalpha/RXR induces hSR-BI-promoter activity in hepatoma cells and preadipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*; 299: 916-23.
- Malpaux B., Migaud M., Tricoire H. y Chemineau P. 2001. Biology of mammalian photoperiodism and the critical role of the pineal gland and melatonin. *J Biol Rhythms*; 16:336–347.
- Malpaux B., Skinner D.C. y Maurice F. 1995. The ovine pars tuberalis does not appear to be targeted by melatonin to modulate luteinizing hormone secretion, but may be important for prolactin release. *J Neuroendocrinol*; 7: 199-206.
- Mann D.R. y Plant T.M. 2002. Leptin and pubertal development. *Semin Reprod Med*; 20:93-102.
- Mannucci E., Ognibene A. y Becorpi A. 1998. Relationship between leptin and oestrogens in healthy women. *Eur J Endocrinol*; 139:198-201.
- Marcek J.M., Appell L.H., Hoffman C.C., Moredick P.T. y Swanson L.V. 1985. Effect of supplemental β -carotene on incidence and responsiveness of ovarian cysts to hormone treatment. *J Dairy Sci*; 68:71-77.
- Marsden J. 1986. Hyperlipidaemia due to isotretinoin and etretinate: possible mechanisms and consequences. *Br J Dermatol*; 114:401–407.

- Marsden J. 1986. Hyperlipidemia due to isotretinoin and etretinate treatment: possible mechanism and consequences. *British Journal of Dermatology*; 114:401-437.
- Martínez F., Espinosa-García Ma.T., Maldonado G., Uribe A., Flores O., Milán R. y García C. 2001. Monografía: El colesterol es esencial en el desarrollo embrionario y en el crecimiento celular. *Rev Fac Med UNAM*; 44:168-176.
- Marty N., Dallaporta M. y Thorens B. 2007. Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. *Physiology (Bethesda)*; 22:241-251.
- McMinn J.E., Liu S.M. y Liu H. 2005. Neuronal deletion of *Lepr* elicits diabetes in mice without affecting cold tolerance or fertility. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 289:E403-11.
- Meier P.J. y Stieger B. 2002. Bile salt transporters. *Annu Rev Physiol*; 64: 635-661.
- Mellado M. 2008. Técnicas para el manejo reproductivo de las cabras en agostadero. *Trop Subtrop Agroeco*; 9:47-63.
- Mellon S.H. y Vaudry H. 2001. Biosynthesis of neurosteroids and regulation of their synthesis. *Int Rev Neurobiol*; 46:33-78.
- Meza-Herrera C.A. 2008. Regulatory mechanisms of puberty in female goats: Recent concepts. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*; 9:29-38.
- Meza-Herrera C.A., Gonzalez-Bulnes A., Kridli R., Mellado M., Arechiga-Flores C.F., Salinas H., y Luginbuhl J.M. 2010a. Neuroendocrine, metabolic and genomic cues signaling the onset of puberty in females. *Reprod. Domest. Anim.* In press. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2009.01355.x
- Meza-Herrera C.A., Ross T., Hallford D., Hawkins D. y Gonzalez-Bulnes A. 2007. Effects of body condition and protein supplementation on LH secretion and luteal function in sheep. *Reproduction in Domestic Animals*; 42(5):461-465.
- Meza-Herrera C.A., Ross T., Hawkins D. y Hallford D.. 2006. Interactions between metabolic status, pre-breeding protein supplementation, uterine pH, and embryonic mortality in ewes: Preliminary observations. *Tropical Animal Health and Production*; 38(5):407-413.
- Meza-Herrera C.A., Sanchez J.M, Chavez-Perches G., Salinas H., y Mellado M. 2004. Protein supplementation, body condition and ovarian activity in goats. Preovulatory serum profile of insulin. *South African Journal of Animal Science*; 34(Suppl.1):223-226.
- Meza-Herrera C.A., Torres-Moreno M., López-Medrano J.L., González-Bulnes A., Veliz F.G., Mellado M., Wurzing M., Soto-Sanchez M.J. y Calderón-Leyva M.G. 2011. Glutamate supply positively affects serum release of triiodothyronine and insulin across time without increases of glucose during the onset of puberty in female goats. *Animal Reproduction Science*; 125:74– 80.
- Meza-Herrera C.A., Veliz-Deras F.G., Wurzing M., Lopez-Ariza B., Arellano-Rodriguez G. y Rodriguez-Martinez R. 2010b. The kiss-1, kisspeptin, gpr-54 complex: A critical modulator of GnRH neurons during pubertal activation. *J Appl Biomed*; 8:1-9.
- Miller W.L. 1998. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev*; 9:295-318.
- Miller W.L. 2008. Steroidogenic enzymes. *Endocr Dev*; 13:1-18.

- Minguez M.M.I., Pérez A.G. y Hornero D.M. Pigmentos carotenoides en frutas y vegetales; mucho más que simples “colorantes” naturales. *Agrocisc. CENTRO DEL CSIC: Instituto de la Grasa. Departamento: Biotecnología de Alimentos*. Disponible en: E-mail: minguez@cica.es: Web: www.ig.csic.es consultado 20 de marzo de 2011.
- Mizuno T.M. y Mobbs C.V. 1999. Hypothalamic agouti-related protein messenger ribonucleic acid is inhibited by leptin and stimulated by fasting. *Endocrinology*; 140: 814-7.
- Mizuno T.M., Bergen H., Kleopoulos S., Bauman W.A. y Mobbs C.V. 1996. Effects of nutritional status and aging on leptin gene expression in mice: importance of glucose. *Horm Metab Res*; 28:679-84.
- Mizuno T.M., Makimura H., Silverstein J., Roberts J.L., Lopingco T. y Mobbs C.V. 1999. Fasting regulates hypothalamic neuropeptide Y, agouti-related peptide, and proopiomelanocortin in diabetic mice independent of changes in leptin or insulin. *Endocrinology* 1999;140: 4551-7.
- Montaldo H., Juárez A., Berruecos J. y Sánchez F. 1995. Performance of local goats and their backcrosses with several breeds in Mexico. *Small Ruminant Res*; 16:97-105.
- Montaldo H., Tapia G. y Juárez A. 1981. Algunos factores genéticos y ambientales que influyen sobre la producción de leche y el intervalo entre partos en cabras. *Téc Pec Méx*; 41:32-34.
- Montaldo H., Torres G. y Valencia M. 2010. Goat breeding research in Mexico. *Small Ruminant Res*. Doi:10.1016/j.smallrumres.2009.12.039.
- Montgomery J.M., Selcher J.C., Hanson J.E. y Madison D.V. 2005. Dynamin-dependent NMDAR endocytosis during LTD and its dependence on synaptic state. *BMC Neurosc*; 6:48.
- Morand-Fehr P. y Boyazoglu J. 1999. Present and future outlook of the small ruminant sector. *Small Rumin. Res*; 34:175-188.
- Morrison F.B. 1954. *Feeds and Feeding—A Handbook for the Student and Stockman*, 21st ed. The Morrison Publishing Company, Ithaca, NY, USA.
- Moschos S., Chan J.L. y Mantzoros C.S. 2002. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril*; 77:433-44.
- Mountjoy K.G. 1994. The human melanocyte stimulating hormone receptor has evolved to become “super-sensitive” to melanocortin peptides. *Mol Cell Endocrinol*; 102:R7–R11.
- Mountjoy P.D., Bailey S.J. y Rutter G.A. 2007. Inhibition by glucose or leptin of hypothalamic neurons expressing neuropeptide Y requires changes in AMP-activated protein kinase activity. *Diabetologia*; 50:168–177.
- Mulligan J.D., Flowers M.T., Tebon A., Bitgood J.J., Wellington C. y Hayden M.R. 2003. ABCA1 is essential for efficient basolateral cholesterol efflux during the absorption of dietary cholesterol in chickens. *J Biol Chem*; 278:13356-66.
- Muroya S., Yada T., Shioda S. y Takigawa M. 1999. Glucosesensitive neurons in the rat arcuate nucleus contain neuropeptide Y. *Neurosci Lett*; 264:113–116.
- Murray J.C., Gilor R.S. y Lazarus G.S. 1983. Serum triglyceride elevation following high-dose vitamin A treatment for pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol*; 119: 675–676.

- Navarro V.M., Castellano J.M., Fernández-Fernández R., Barreiro M.L., Roa J., Sanchez-Criado J.E., Aguilar E., Dieguez C., Pinilla L. y Tena-Sempere M. 2004. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide. *Endocrinology*; 145:4565–4574.
- Neary N.M., Goldstone A.P. y Bloom S.R. 2004. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 60:153-60.
- Nierenberg D.W., Bayrd G.T. y Stukel T.A. 1991. Lack of effect of chronic administration of oral beta-carotene on serum cholesterol and triglyceride concentrations. *Am J Clin Nutr*; 53:652–654.
- Norgren R. 1978. Projections from the nucleus of the solitary tract in the rat. *Neuroscience*; 3:207–218.
- Nozière P., Graulet B., Lucas A., Martin B., Grolier P. y Doreau M. 2006. Carotenoids for ruminants: From forages to dairy products. *Animal Feed Science and Technology*; 131:418–450.
- NRC. 1998. Nutrient requirements of goats: Angora, dairy and meat goats in temperate and tropical countries. 1ra Edición. National academy Press. Washington.
- NRC. 2001. Nutrient Requirements of Dairy Cattle. 7th rev. ed. Natl. Acad. Press, Washington, DC.
- NRC. 2007. Nutrient requirements of small ruminants: sheep, goats, cervids, and new world camelids. Washington, DC, USA. National Academy Press. Pp. 362.
- Ojeda S.R. 2006. La regulación neuroendocrina de la pubertad normal y precoz: nuevos genes y nuevos conceptos. *An Pediatr*; 64 (Supl 2):8-14
- Ojeda S.R. y Skinner M.K. 2006. Puberty in the rat. In: *The Physiology of Reproduction* (3rd ed.), edited by Neill JD. San Diego, CA: Academic-Elsevier; 2061–2126.
- Ojeda S.R. y Terasawa E. 2002. Neuroendocrine regulation of puberty in: *Hormones, brain and behavior*. Vol 4. New York: Elsevier; 589–659.
- Ojeda S.R., Prevot V., Heger S., Lomniczi A., Dziedzic B. y Mungenast A. 2003. Glia-to neuron signaling and the neuroendocrine control of female puberty. *Ann Med*; 35:244–255.
- Oldham E.R., Eberhart R.J. y Muller L.D. 1991. Effects of supplemental vitamin A or β -carotene during the dry period and early lactation on udder health. *J Dairy Sci*; 74:3775-3781.
- Ollmann M.M., Wilson B.D., Yang Y.K., Kerns J.A., Chen Y., Gantz I. y Barsh G.S. 1997. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science*; 278:135–138.
- Oomura Y. Ono T., Ooyama H. y Wayner M.J. 1969. Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature*, 222:282–284.
- Oomura Y. y Yoshimatsu H. 1984. Neural network of glucose monitoring system. *J Auton Nerv Syst* 10:359–372.
- Ory D.S. 2004. Nuclear receptor signaling in the control of cholesterol homeostasis: have the orphans found a home? *Circ Res*; 95:660-70.

- Ottem E., Godwin J.G. y Petersen S.L. 2002. Glutamatergic signaling through the N-methyl-D-aspartate receptor directly activates medial subpopulations of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons, but does not appear to mediate the effect of estradiol on LHRH gene expression. *Endocrinol*; 143:4837-4845.
- Park Y.M., Anderson M.J., Walters J.L. y Mahoney A.W. 1983. Effects of processing methods and agronomic variables on carotene contents in forages and predicting carotene in alfalfa hay with near-infrared-reflectance spectroscopy. *J Dairy Sci*; 66:235-245.
- Parker C.R.Jr., Carr B.R., Simpson R.E. y MacDonald P.C.. 1983. Decline in the concentration of low-density lipoproteincholesterol in human fetal plasma near term. *Metabolism*; 32:919-923.
- Pastorino U., Chiesa G., Infante M., Soresi E., Clerici M., Valente M., Bellon P.A. y Ravasi G. 1991. Safety of high-dose vitamin A. *Oncology*; 48:131-137.
- Payne A.H. y Hales D.B. 2004. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev*; 25:947-970.
- Peet D.J., Turley S.D., Ma W., Janowski B.A., Lobaccaro J.M. y Hammer R.E. 1998. Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR alpha. *Cel*; 93(5):693-704.
- Penicaud L., Fioramonti X., Leloup C. y Lorsignol A. 2006. Glucose sensors and food intake. *J Annu Diabetol Hotel Dieu*; 1-11.
- Penniston K. y Tanumihardjo S. 2006. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *American Journal of Clinical Nutrition*; 83:191-201.
- Pfahl M. 1996. The mollecular mechanism of retinoid action. *Retinoids*; 44:2-6.
- Pierre Germain, Pierre C., Gregor E., Ronald M.E., Mitchell A.L., Mark Leid, Angel R. de Lera, Reuben Lotan, David J. Mangelsdorf, y Hinrich Gronemeyer. 2006. Retinoid X Receptors. *Pharmacol Rev* 58:760-772, 2006. ©The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics 50425/3157476.
- Pikuleva I.A. 2006. Cholesterol-metabolizing cytochromes P450. *Drug Metab Dispos*; 34:513-20.
- Planells-Cases R., Sun W., Ferre-Montiel A.V. y Montal M. 1993. Molecular cloning, functional expression, and pharmacological characterization of an NMethyl-D-aspartate receptor subunit from human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 90: 5057-5061.
- Plant T.M. y Witchel S.M. 2006. Puberty in non-human primates and humans. In: Knobil and Neill's Physiology of Reproduction (3rd ed.), edited by Neill JD: Elsevier; p. 2177-2230.
- Popa S.M., Clifton D.K. y Steiner R.A. 2008. The role of kisspeptins and GPR54 in the neuroendocrine regulation of reproduction. *Annu Rev Physiol*; 70:213-238.
- Popovic V., Damjanovic S., Dieguez C. y Casanueva F.F. 2001. Leptin and the pituitary. *Pituitary*; 4:7-14.
- Prache S., Priolo A. y Grolier P. 2003. Persistence of carotenoid pigments in the blood of concentrate-finished grazing sheep: its significance for the traceability of grass-feeding. *J Anim Sci*; 81:360-367.

- Rainey W.E., Shay J.W. y Mason J.I. 1986. ACTH induction of 3-hydroxy-3- methylglutaryl coenzyme A reductase, cholesterol biosynthesis, and steroidogenesis in primary cultures of bovine adrenocortical cells. *J Biol Chem*; 261:7322-7326.
- Rego Do J.L., Seong J.Y., Burel D., Leprince J., Luu-The V., Tsutsui K., Tonon M.C., Pelletier G. y Vaudry H. 2009. Neurosteroid biosynthesis: enzymatic pathways and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides. *Front Neuroendocrinol*; 30:259-301.
- Repa J.J., Berge K.E., Pomajzl C., Richardson J.A., Hobbs H. y Mangelsdorf D.J. 2002. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta. *J Biol Chem*; 277:18793-800
- Repa J.J., Turley S.D., Lobaccaro J.A., Medina J., Li L. y Lustig K. 2000. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science*; 289:1524-9.
- Ribaya-Mercado J.D., Ordoñas J.M. y Russell R.M. 1995. Effect of betacarotene supplementation of the concentrations and distribution of carotenoids, vitamin E, vitamin A and cholesterol in plasma lipoprotein and non-lipoprotein fractions in healthy older women. *J Am Coll Nutr*; 14:614–620.
- Ringer T.V., DeLoof M.J., Winterrowd G.E., Francom S.F., Gaylor S.K., Ryan J.A., Sanders M.E. y Hughes G.S. 1991. Beta-carotene's effects on serum lipoproteins and immunologic indices in humans. *Am J Clin Nutr*; 53:688–694.
- Rone M.B., Fan J. y Papadopoulos V. 2009. Cholesterol transport in steroid biosynthesis: Role of protein-protein interactions in disease states. *Biochim Biophys Acta*; 1791:646-658.
- Rowland N.E., Morien A. y Li B.H. 1996. The physiology and brain mechanisms of feeding. *Nutrition*; 12: 626-39.
- Ruiz A.Z. y Roger Kittok. 2008. Detección de la subunidad NMDAR–1 del receptor N-Metil-D-aspartato (NMDAR) en el hipotálamo del ovino mediante el análisis de Western Blot. *Revista Científica*; 18(2): 148-153.
- Russell D.W. 2003. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem*; 72:137-74.
- Sanchez-Lasheras C., Christine Konner A. y Bruning J.C. 2009. Integrative neurobiology of energy homeostasis-neurocircuits, signals and mediators. *Front Neuroendocrinol*; 31:4–15.
- Sandoval A.G., Manzur F.J., Gómez D. y Gómez C.A. 2009. Receptores nucleares y metabolismo de lípidos: implicaciones cardiovasculares. *Rev Colomb Cardiol*; 16:29-34.
- Sangeetha R.K. y Baskaran V. 2010. Carotenoid composition and retinol equivalent in plants of nutritional and medicinal importance: Efficacy of β -carotene from *Chenopodium album* in retinol-deficient rats. *Food Chemistry*; 119:1584-1590.
- Santamaría V.N., Amaia Zabala Letona, Saioa Gómez Zorita, María del Puy Portillo Baquedano. 2009. Revisión: Metabolismo del colesterol: bases actualizadas. *Revista Española de Obesidad* 7(6):360-384.
- Sara A. Endocrinology of female puberty. 2009. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes y Obesity*; 16:1-4.

- Sato R., Miyamoto W., Inoue J., Terada T., Imanaka T. y Maeda M. 1999. Sterol regulatory element-binding protein negatively regulates microsomal triglyceride transfer protein gene transcription. *J Biol Chem*; 274:24714-20.
- Scaramuzzi R.J., Campbell N.R., Downing J.A., Kendall N.R., Khalid M., Muñoz-Gutierrez M. y Somchit A. 2006. A review of the effects of supplementary nutrition in the ewe on the concentrations of reproductive and metabolic hormones and the mechanisms that regulate folliculogenesis and ovulation rate. *Reproduction, Fertility and Development*; 46:339–354.
- Schneider J.E. y Wade G.N. 1989. Availability of metabolic fuels controls estrous cyclicity of Syrian hamsters. *Science*; 244:1326-8.
- Schneider J.E. y Zhou D. 1999. Interactive effects of central leptin and peripheral fuel oxidation on estrous cyclicity. *Am J Physiol*; 277:1020-4.
- Schneider J.E., Blum R.M. y Wade G.N. 2000. Metabolic control of food intake and estrous cycles in syrian hamsters. I. Plasma insulin and leptin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 278(2):476-85.
- Schneider J.E., Buckley C.A. y Blum R.M. 2002. Metabolic signals, hormones and neuropeptides involved in control of energy balance and reproductive success in hamsters. *Eur J Neurosci*; 16:377-9.
- Schneider J.E., Goldman M.D., Tang S., Bean B., Ji H. y Friedman M.I. 1998. Leptin indirectly affects estrous cycles by increasing metabolic fuel oxidation. *Horm Behav*; 33: 217-28.
- Schroeder F., Frolov A.A., Murphy E.J., Atshaves B.P., Jefferson J.R., Pu L., Wood L.P., Foxworth W.B. y Kier A.B. 1996. Recent advances in membrane cholesterol domain dynamics and intracellular cholesterol trafficking. *Proc Soc Exp Biol Med*; 213:150-177.
- Schwartz K., Lawn R.M., y Wade D.P. 2000. ABC1 gene expression and ApoA-I-mediated cholesterol efflux are regulated by LXR. *Biochem Biophys Res Commun*; 274:794-802.
- Schweigert F.J. 2003. Changes in the concentration of β -carotene, alpha-tocopherol and retinal in the bovine corpus luteum during the ovarian cycle. *Arch Anim Nutr*; 57:307-310.
- Seminara S.B., Messenger S., Chatzidaki E.E., Thresher R.R., Acierno J.S.Jr., Shagoury J.K., Bo-Abbas Y., Kuohung W., Schwinof K.M., Hendrick A.G., Zahn D., Dixon J., Kaiser U.B., Slaughterhaupt S.A., Gusella J.F., O'Rahilly S., Carlton M.B., Crowley W.F.Jr., Aparicio S.A. y Colledge W.H. 2003. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*, 349:1614–1627.
- Semple R.K., Achermann J.C., Ellery J., Farooqi I.S., Karet F.E., Stanhope R.G., O'rahilly S. y Aparicio S.A. 2005. Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*; 90:1849–1855.
- Sepúlveda R. C. y Mericq V. 2011. Mecanismos reguladores de la pubertad normal y sus variaciones. *Rev Med Clin Condes*; 22:27-38.
- Silver I.A. y Erecinska M. 1998. Glucose-induced intracellular ion changes in sugar-sensitive hypothalamic neurons. *J Neurophysiol*; 79:1733–1745.

- Simonneaux V. y Ribelayga C. 2003. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: A review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev*; 55:325–395.
- Smith J.T. 2009. Sex steroid control of hypothalamic Kiss1 expression in sheep and rodents: comparative aspects. *Peptides*; 30:94–102.
- Smith J.T., Cunningham M.J., Rissman E.F., Clifton D.K. y Steiner R.A. 2005a. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*; 146:3686–3692.
- Smith J.T., Dungan H.M., Stoll E.A., Gottsch M.L., Braun R.E., Eacker S.M., Clifton D.K. y Steiner R.A. 2005b. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology*; 146:2976–2984.
- Soria G.X. y Ribera P. M. 2005. Biología de los receptores de los retinoides. *Piel*; 20:68-73.
- Stanley B.G. y Leibowitz S.F. 1984. Neuropeptide Y: stimulation of feeding and drinking by injection into the paraventricular nucleus. *Life Sci*; 35:2635–2642.
- Stocco D.M. y Clark B.J. 1996. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev*; 17:221-244.
- Strauss J.F., Martinez F. y Kiriakidou M. 1996. Placental steroid hormone synthesis: unique features and unanswered questions. *Biol Reprod*; 54:303-311.
- Tangrea J.A., Adrianza M.E., Helxel W.E., Taylor P.R., Hartman A.M., Peck G.L. y Edwards B.K. 1993. Clinical and laboratory adverse effects associated with long-term, low-dose isotretinoin: incidence and risk factors. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*; 2:375–380.
- Teboul M., Enmark E., Li Q., Wikstrom A.C., Pelto-Huikko M. y Gustafsson J.A. 1995. OR-1, a member of the nuclear receptor superfamily that interacts with the 9-cis-retinoic acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*; 92(6):2096-100.
- Tena-Sempere. 2009. Neuroendocrinología de la reproducción: the kisspeptin age. *Endocrinol Nutr*; 56(3):103-5.
- Terasawa E. 2005. Role of GABA in the mechanism of the onset of puberty in non-human primates. *Int Rev Neurobiol*; 71:113-129.
- Terasawa E. y Fernandez D.L. 2001. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev*; 22:111-51.
- Torres-Moreno M., Meza-Herrera C.A., González-Bulnes A., López-Medrano J.I., Mellado-Bosque M., Wurzinger M., y Trejo-Calzada R. 2009. Nota corta. Efecto del suministro de glutamato exógeno sobre el inicio de la pubertad en cabras: I. niveles séricos de insulina. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*; 11:193–196.
- Tsutsui K. 2008. Minireview: progesterone biosynthesis and action in the developing neuron. *Endocrinology*; 149:2757-2761.
- Urbanski H. F. y Ojeda R. 1987. Activation of luteinizing hormone releasing hormone release advances the onset of female puberty. *Neuroendocrinol*; 46:273.

- Urrutia-Morales J., Meza-Herrera C.A., Escobar-Medina F.J., Gamez-Vazquez H.G., Ramirez-Andrade B.M., Diaz-Gomez M.O. y Gonzalez-Bulnes A. 2009. Relative roles of photoperiodic and nutritional cues in modulating ovarian activity in goats. *Reprod Biol*; 9:283-294.
- Vahlquist C., Lithell H., Michaelsson G., Selinus I., Vahlquist A. y Vessby B. 1987. Plasma fat elimination, tissue lipoprotein lipase activity and plasma fatty acid composition during sequential treatment with etretinate and isotretinoin. *Dermatology*; 67:12-15.
- Vahlquist C., Michaelsson G., Vahlquist A. y Vessby B. 1985. A sequential comparison of etretinate (Tigason) with special regard to their effects on serum lipoproteins. *Br J Dermatol*; 112:69-76.
- Valencia J., Gonzales J.L. y Diaz J. 1986. Actividad reproductiva de la cabra en México en el examen postmortem del aparato genital. *Veterinaria Mexico* 17:177-180.
- Valencia J., Zarco L., Ducoing A. Murcia C. y Navarro H. 1990. Breeding season of criollo and ganadina goats under constant nutritional levels in the Mexican highlands. *Livestock Reproduction in Latin America*. International Atomic Energy Agency. Viena. Pp 321-333.
- Valencia P. 1992. Factores genéticos y ambientales que influyen sobre la producción de leche en hatos caprinos del Bajío Mexicano. Tesis de Maestría. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, México. p. 68.
- Van Poppel G., Hospers H., Buytenhek R. y Princen H.M. 1994. No effects of beta-carotene supplementation on plasma lipoproteins in healthy smokers. *Am J Clin Nutr*; 60: 730-734.
- Van Vliet T., Schreurs H. y Van den Berg J. 1995. Intestinal α -carotene absorption and cleavage in men: response of α -carotene and retinyl esters in the triglyceride-rich lipoprotein fraction after a single oral dose of beta carotene. *American Journal of Clinical Nutrition*; 62:110-116.
- Vasselli J.R. 2001. Behavioral and biological determinants of leptin resistance. *Appetite*; 37:115-7.
- Vazquez-Añon M. y Jenkins T. 2007. Effects of feeding oxidized fat with or without dietary antioxidants on nutrient digestibility, microbial nitrogen, and fatty acid metabolism. *J Dairy Sci*; 90:4361-4867.
- Venkateswaran A., Laffitte B.A., Joseph S.B., Mak P.A., Wilpitz D.C. y Edwards P.A. 2000. Control of cellular cholesterol efflux by the nuclear oxysterol receptor LXR α . *Proc Natl Acad Sci USA*; 97:12097-102.
- Waghorn G.C. y Knight T.W. 1992. Beta-carotene Intake, Digestion, Absorption and Metabolism in the Dairy Cows. *Proceedings, New Zealand Dairy Research Institute Milkfat Flavour Forum*, March: 2-49.
- Wang J.Y., Hafi C.B. y Larson L.L. 1988a. Effect of supplemental β -carotene on luteinizing hormone released in response to gonadotropin-releasing hormone challenge in ovariectomized Holstein cows. *J Dairy Sci*; 71:498-504.
- Wang J.Y., Owen F.G. y Larson L.L. 1988b. Effect of beta-carotene supplementation on reproductive performance of lactating Holstein cows. *J Dairy Sci*; 71:181-186.
- Weiss W.P. 1996. Requirements of fat-soluble Vitamins for Dairy Cows: A Review. *Journal of Dairy Science*; 81:2493-2501.

- Whyte H. M. y Yee I.L. 1958. Serum cholesterol levels of Australians and natives of New Guinea from birth to adulthood. *Australas. Ann Med* 7:336–339.
- Willett W., Stampfer M. y Underwood B. 1983. Vitamins A, E and carotene: effects of supplementation on their plasma levels. *American Journal of Clinical Nutrition*; 38:559-566.
- Williams P.E.V., Ballet N. y Robert J.C. 1998. The provision of vitamins for ruminants. *Cornell Nutrition Conference for Feed Manufacturers*, October 20-22: 1-15.
- Willy P.J. y Mangelsdorf D.J. 1997. Unique requirements for retinoid-dependent transcriptional activation by the orphan receptor LXR. *Genes Dev*; 11:289-98.
- Winterfield L., Cather J., Cather J. y Menter A. 2003. Changing paradigms in dermatology: nuclear hormone receptors. *Clin Dermatol*; 21:447-54.
- Wong W.W., Hachey D.L., W. Insull W., Opekun A.R. y Klein P.D. 1993. Effect of dietary cholesterol on cholesterol synthesis in breast-fed and formula-fed infants. *J Lipid Res*; 34:1403–1411.
- Yura S., Ogawa Y. y Sagawa N. 2000. Accelerated puberty and lateonset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. *J Clin Invest*; 105:749-55.
- Zalfaghari R. y Ross A. 1994. Effect of vitamin A deficiency and retinoic acid repletion on intestinal and hepatic apolipoprotein A-I mRNA levels of adult rats. *Journal of Lipid Research*; 35:1985-1992.
- Zannis V., Cole F., Jackson C., Kumit D. y Karathanasis S. 1985. Distribution of apolipoprotein A-I, C-II, C-III, and E mRNA in fetal human tissues. Time-dependent induction of apolipoprotein E mRNA by cultures of human monocyte-macrophages. *Biochemistry*; 24: 4450-4455.
- Zavala Elizarraraz R., Ortiz Ortiz J.R., Ramón Ugalde J.P., Montalvo Morales P., Sierra Vásquez A. y Sanginés García J.R. 2008. Pubertad en cabras de cinco razas ovinas de pelo en condiciones de trópico seco. *Zootecnia Trop*; 26(4): 465-473.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L. y Friedman J.M. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*; 372:425-32.
- Zhou A., Bloomquist B.T. y Mains R.E. 1993. The prohormone convertases PC1 and PC2 mediate distinct endoproteolytic cleavages in a strict temporal order during proopiomelanocortin biosynthetic processing. *J Biol Chem*; 268:1763–1769.
- Ziozenkova O. y Plutzky J. 2007. Retinoid metabolism and nuclear receptor responses: New insights into coordinated regulation of the PPAR-RXR complex. *FEBS Letters*; 582:32-38.