

# LA SOMATOTROPINA BOVINA RECOMBINANTE Y LA REPRODUCCIÓN EN BOVINOS, OVINOS Y CAPRINOS

## RECOMBINANT BOVINE SOMATOTROPIN AND REPRODUCTION IN CATTLE, SHEEP AND GOAT

Joel Hernández-Cerón, C. Guillermo Gutiérrez-Aguilar

Departamento de Reproducción. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. (jhc@unam.mx).

### RESUMEN

En vacas, la somatotropina bovina recombinante (rbST) se utiliza para incrementar la producción de leche. La rbST aumenta las concentraciones séricas del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo I (IGF-I) y ambas hormonas regulan los procesos fisiológicos para incrementar la lactopoyesis. Además de sus efectos en la lactación, la somatotropina y el IGF-I favorecen la maduración del ovocito, tasa de fertilización, desarrollo embrionario temprano, función del cuerpo lúteo y reconocimiento materno de la gestación. La administración de la rbST se ha evaluado en diferentes periodos fisiológicos para mejorar la eficiencia reproductiva en rumiantes. En vacas lecheras subfértiles, la administración de rbST en la inseminación aumenta el porcentaje de concepción (PC). En vacas de primer servicio la inyección repetida de rbST cada 14 d, integrada a los programas de inseminación a tiempo fijo, mejora también el PC. En la oveja y en la cabra, la rbST beneficia la maduración del ovocito, el desarrollo embrionario temprano y mejora la prolificidad. Pero esta hormona no se integra a los programas de manejo reproductivo. Los resultados descritos en este ensayo ofrecen bases sólidas para considerar la incorporación del uso de rbST a los programas reproductivos de bovinos, ovinos y caprinos.

**Palabras clave:** rbST, fertilidad, vacas, ovejas, cabras.

### INTRODUCCIÓN

En 1982 se publicó el primer estudio acerca del empleo de la somatotropina bovina recombinante (rbST) en vacas lecheras (Bauman, 1999). En los hatos lecheros de México la rbST se comenzó a utilizar a finales de los años ochenta y en

\* Autor responsable ♦ Author for correspondence.

Recibido: abril, 2012. Aprobado: diciembre, 2012.

Publicado como ARTÍCULO en *Agrociencia* 47: 35-45. 2013.

### ABSTRACT

In cows, recombinant bovine somatotropin (rbST) is used to increase milk production. The rbST increases serum concentrations of the insulin-like growth factor I (IGF-I) and both hormones regulate physiological processes to increase lactopoyesis. In addition to its effects on lactation, somatotropin and IGF-I favor maturation of the oocyte, the fertilization rate, early embryo development, function of the corpus luteum, and maternal recognition of pregnancy. Administering rbST has been evaluated in different physiological periods to improve the reproductive performance in ruminants. In sub-fertile dairy cows, administering rbST at the time of insemination increases conception rate (CR). In first-service cows, the repeated injection of rbST every 14 d, integrated into the fixed-time insemination programs, also improves CR. In sheep and goats, rbST benefits the maturation of oocytes, early embryo development and improves prolificacy. Pero, this hormone is not integrated into reproductive management programs. The results described in this essay offer solid bases to consider the incorporation of rbST use to cattle, sheep and goat reproductive programs.

**Keywords:** rbST, fertility, cows, sheep, goats.

### INTRODUCTION

The first study about using recombinant bovine somatotropin in dairy cows was published in 1982 (Bauman, 1999). In México, use of rbST in dairy herds began at the end of the 1980s and in the USA its use was approved in 1994. The rbST increases milk production through a homeorhetic mechanism, which consists of a set of long-term physiological adaptations that allow the secreting tissue of the mammary gland to have more precursors for milk synthesis and greater lactopoietic

EE.UU. su uso se aprobó en 1994. La rbST incrementa la producción de leche mediante un mecanismo homeorrético, el cual consiste en un conjunto de adaptaciones fisiológicas de largo plazo que permiten al tejido secretor de la glándula mamaria disponer de más precursores para la síntesis de la leche y mayor capacidad lactopoyética. La somatotropina estimula en el hígado la síntesis del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo I (IGF-I), el cual actúa como mediador de diversas funciones de esta hormona (Bauman, 1999).

La rbST y el IGF-I participan en la regulación del desarrollo folicular, maduración del ovocito, tasa de fertilización, desarrollo embrionario temprano, función del cuerpo lúteo y reconocimiento materno de la gestación. Además se ha evaluado el uso de la rbST para mejorar el desempeño reproductivo. En el presente ensayo se presenta y discute el estado actual del conocimiento de los tratamientos basados en la bST para incrementar la eficiencia reproductiva en bovinos, ovinos y caprinos.

#### FERTILIDAD EN VACAS Y SOMATOTROPINA BOVINA RECOMBINANTE

El porcentaje de concepción (PC) está determinado por la tasa de fertilización y por la sobrevivencia embrionaria. En la vaca lechera se fertilizan entre 80 y 90 % de los ovocitos, pero 45 d después de la inseminación hay alrededor de 30 % de vacas gestantes (Sreenan *et al.*, 2001), lo cual indica que la muerte embrionaria es la principal causa de la falla reproductiva. La etiología de la muerte embrionaria es de naturaleza diversa, pero puede resumirse en factores genéticos y ambientales. Las anomalías cromosómicas son responsables de menos de 10 % de las muertes embrionarias, mientras que los factores ambientales contribuyen con 90 % (Sreenan *et al.*, 2001). La importancia relativa de cada factor ha variado y está relacionada con los cambios inherentes a la producción de leche en los hatos modernos con manejo intensivo.

Un meta-análisis de los efectos de la rbST en la reproducción en vacas lecheras tratadas con esta hormona en forma sistemática que comprende estudios realizados hasta 1997 (Dohoo *et al.*, 2003a), mostró que el uso de la rbST aumentó aproximadamente 40 % el riesgo de falla en la concepción. Además, la rbST puede afectar la eficiencia reproductiva porque

capacity. Somatotropin stimulates the liver in the synthesis of insulin-like growth factor I (IGF-I), which acts as a mediator of various functions of this hormone (Bauman, 1999).

The rbST and the IGF-I participate in follicular development regulation, oocyte maturation, fertilization rate, early embryo development, function of the corpus luteum, and maternal recognition of pregnancy. In addition, the use of rbST has been evaluated for improving reproductive performance. In this essay, we present and discuss the current state of knowledge of treatments based on rbST to increase the reproductive performance of cows, sheep and goats.

#### FERTILITY IN COWS AND RECOMBINANT BOVINE SOMATOTROPIN

The conception rate (CR) is determined by the rate of fertilization and the embryonic survival. In dairy cows between 80 and 90 % of the oocytes are fertilized, but 45 d after insemination there are around 30 % pregnant cows (Sreenan *et al.*, 2001), which indicates that embryonic death is the main cause of reproductive failure. The etiology of embryonic death is of a diverse nature, but it can be summed up in genetic and environmental factors. Chromosome abnormalities are responsible for less than 10 % of embryonic deaths, while environmental factors contribute with 90 % (Sreenan *et al.*, 2001). The relative importance of each one factor has varied and is related with changes inherent to milk production in modern herds with intensive management.

A meta-analysis of the effects of rbST on the reproduction of dairy cows treated with this hormone in a systematic manner, that covers studies carried out until 1997 (Dohoo *et al.*, 2003a) shows that the use of rbST increased approximately 40 % the risk of failure in conception. In addition, rbST can affect reproductive efficiency because it decreases the expression of estrus (Lefebvre and Block, 1992; Rivera *et al.*, 2010). But the fertility of sub-fertile cows could increase with a treatment of short duration to maintain high levels of rbST and IGF-I since the day of estrus and during the first 16 d of embryonic development. These cows treated with two injections of rbST, the first on the day of insemination and the other 10 d later, had a higher CR (Morales-Roura *et al.*, 2001). Also, administering a single injection of

disminuye la expresión del estro (Lefebvre y Block, 1992; Rivera *et al.*, 2010). Pero la fertilidad de vacas subfértiles podría aumentar con un tratamiento de corta duración para mantener niveles altos de rbST e IGF-I desde el día del estro y durante los primeros 16 d del desarrollo embrionario. Estas vacas tratadas con una inyección de rbST el día de la inseminación y una segunda 10 d después, tuvieron mayor PC (Morales-Roura *et al.*, 2001). Además, la administración de una sola inyección de rbST al momento de la inseminación mejoró el PC en vacas subfértiles (Hernández Cerón *et al.*, 2000). Estos resultados son similares a los obtenidos por Moreira *et al.* (2000, 2001) y Santos *et al.* (2004) en vacas de primer servicio que recibieron una inyección de rbST durante el tratamiento de sincronización de la ovulación e inyecciones subsiguientes cada 14 d.

### Mecanismos de acción

El mecanismo por el cual la rbST mejora el PC está relacionado con los efectos directos e indirectos de la somatotropina en los procesos reproductivos. Después de la inyección subcutánea de 500 mg de rbST, los niveles de IGF-I aumentan y se mantienen elevados durante 14 d; la repetición de la inyección cada 14 d mantiene niveles de IGF-I altos y constantes (Jousan *et al.*, 2007). Habría dos periodos o ventanas fisiológicas en las cuales la rbST y el IGF-I ejercen su efecto y corresponden a las etapas cuando ocurre la mayoría de las pérdidas embrionarias. La primera ventana está relacionada con la fertilización y el desarrollo del embrión durante los primeros 7 d. La adición *in vitro* de rbST al medio de cultivo favorece la maduración del ovocito y aumenta la proporción de embriones que se dividen. La rbST puede actuar a través de las células del *cumulus* o directamente en el ovocito porque hay receptor en ambas células (Izadyar *et al.*, 1998). La administración *in vivo* de rbST al momento del servicio aumenta el porcentaje de ovocitos fertilizados y la proporción de embriones transferibles (Moreira *et al.*, 2002a; Gutiérrez *et al.*, 2005). El embrión bovino tiene receptores para la somatotropina e IGF-I (Izadyar *et al.*, 2000); *in vitro*, la adición de estas hormonas al medio incrementa la proporción de embriones que llega a la etapa de blastocisto (Moreira *et al.*, 2002b). Además, los embriones producidos *in vitro* con la adición de IGF-I producen mayores porcentajes de concepción

rbST at the time of insemination improved the CR in sub-fertile cows (Hernández Cerón *et al.*, 2000). These results are similar to those obtained by Moreira *et al.* (2000, 2001) and Santos *et al.* (2004) in first-service cows that received an rbST injection during ovulation synchronization treatment and subsequent injections every 14 d.

### Action mechanisms

The mechanism through which the rbST improves the CR is related with the direct and indirect effects of somatotropin on reproductive processes. After the subcutaneous injection of 500 mg rbST, the levels of IGF-I increase and they remain high for 14 d; repeating the injection every 14 d maintains high and constant levels of IGF-I (Jousan *et al.*, 2007). There would be two periods or physiological windows in which the rbST and the IGF-I exert their effect and they correspond to the stages when most of the embryonic losses occur. The first window is related with fertilization and embryo development during the first 7 d. Adding rbST *in vitro* to the culture medium favors maturation of the oocyte and increases the rate of embryos that divide. The rbST can act through cells of the *cumulus* or directly on the oocyte because there is a receptor in both cells (Izadyar *et al.*, 1998). Administering rbST *in vivo* at the moment of service increases the rate of oocytes fertilized, and the proportion of transferable embryos (Moreira *et al.*, 2002a; Gutiérrez *et al.*, 2005). The bovine embryo has receptors for somatotropin and IGF-I (Izadyar *et al.*, 2000); *in vitro*, adding these hormones to the medium increases the proportion of embryos that reach the blastocyte stage (Moreira *et al.*, 2002b). In addition, embryos produced *in vitro* with the addition of IGF-I produce higher percentages of conception after their transference (Block and Hansen, 2007).

The second physiological window corresponds to the days when the maternal recognition of pregnancy occurs (16 to 19 d after insemination). There are receptors for rbST and IGF-I in the endometrial glands (Lucy *et al.*, 1998; Wathes *et al.*, 1998; Pershing *et al.*, 2002), so that administering rbST can modify the uterine environment, which would favor the conditions of embryonic development and with that their capacity to produce Interferon-t (Mann and Lamming, 1999; Spencer *et al.*, 2004). Also,

después de su transferencia (Block y Hansen, 2007).

La segunda ventana fisiológica corresponde a los días cuando ocurre el reconocimiento materno de la gestación (16 a 19 d después de la inseminación). Hay receptores para rbST e IGF-I en las glándulas endometriales (Lucy *et al.*, 1998; Wathes *et al.*, 1998; Pershing *et al.*, 2002); así, la administración de rbST puede modificar el ambiente uterino, lo cual favorecería las condiciones del desarrollo embrionario y con ello su capacidad para producir Interferón-t (Mann y Lamming, 1999; Spencer *et al.*, 2004). Además, la rbST disminuye la sensibilidad del mecanismo que desencadena la secreción de la PGF2 $\alpha$ , mediante la disminución de la actividad de la enzima ciclooxigenasa en las células del endometrio (Badinga *et al.*, 2002).

Moreira *et al.* (2000) y Morales-Roura *et al.* (2001) sugieren que la rbST también podría favorecer la supervivencia embrionaria a través del mejoramiento de la función del cuerpo lúteo. Una de las causas de la muerte embrionaria se relaciona con el retraso del desarrollo embrionario, lo que reduce la capacidad del embrión para producir Interferón-t, por lo cual el embrión no puede suprimir la síntesis de la PGF2 $\alpha$ . El retraso del desarrollo embrionario se puede deber a las concentraciones séricas bajas de progesterona que padecen las vacas lecheras, porque el cuerpo lúteo produce menos progesterona y las hormonas esteroides se catabolizan más rápido (Vasconcelos *et al.*, 2003).

Las células grandes del cuerpo lúteo tienen receptores para la somatotropina y la adición *in vitro* de IGF-I a cultivos de células del cuerpo lúteo aumenta la producción de progesterona (Spicer *et al.*, 1993; Gong *et al.*, 1994). Además, las vacas tratadas con rbST tienen concentraciones más altas de progesterona (Gallo y Block, 1991; Lucy *et al.*, 1994). Pero según Hernández Cerón *et al.* (2000) y Gutierrez *et al.* (2005), las concentraciones de progesterona son similares entre las vacas tratadas con rbST y las testigo. Así, la función de la progesterona como parte del mecanismo de acción de la rbST en el mejoramiento del PC es contradictorio todavía.

El tratamiento con rbST puede evitar el efecto de algunos factores tóxicos para los embriones presentes en el ambiente uterino. Así, el IGF-I bloquea la inducción de apoptosis causada por el estrés calórico y mitiga el efecto negativo del etanol en el desarrollo embrionario, por lo que la rbST actuaría como un

the rbST decreases the sensibility of the mechanism that would trigger the secretion of PGF2 $\alpha$ , through a decrease in the cyclooxygenase enzyme in the endometrium cells (Badinga *et al.*, 2002).

Moreira *et al.* (2000) and Morales-Roura *et al.* (2001) suggest that the rbST could also favor embryonic survival through improving the function of the corpus luteum. One of the causes of embryo death is related to the delay in embryonic development, which reduces the capacity of the embryo to produce Interferon-t, which is why the embryo cannot suppress the synthesis of PGF2 $\alpha$ . The delay in embryonic development can be due to the low serum concentrations of progesterone that dairy cows suffer from, because the corpus luteum produces less progesterone and steroid hormones are catabolized more rapidly (Vasconcelos *et al.*, 2003).

The large cells of the corpus luteum have receptors for somatotropin and the *in vitro* addition of IGF-I to cell cultures from the corpus luteum increases progesterone production (Spicer *et al.*, 1993; Gong *et al.*, 1994). In addition, cows treated with rbST have higher concentrations of progesterone (Gallo and Block, 1991; Lucy *et al.*, 1994). But, according to Hernández Cerón *et al.* (2000) and Gutierrez *et al.* (2005), the progesterone concentrations were similar between cows treated with rbST and the control. Thus, the function of progesterone as part of the rbST action mechanism in improving the CR is still contradictory.

Treatment with rbST can prevent the effect of some toxic factors for embryos that are present in the uterine environment. Thus, the IGF-I blocks the induction of apoptosis caused by caloric stress and mitigates the negative effect of ethanol in embryonic development, which is why the rbST would act as an embryonic survival factor in the presence of embryotoxic uterine factors (Jousan and Hansen, 2004).

### Variation in the response of dairy cattle

It is interesting that a single injection of rbST at the time of insemination improves the CR in subfertile cows, while the same treatment in first-service cows has not been successful (Hernández Cerón *et al.*, 2000; Bell *et al.*, 2008; Rodríguez *et al.*, 2009). The difference in the response could be due to metabolic, endocrine and nutritional differences between these



factor de sobrevivencia embrionaria ante factores uterinos embriotóxicos (Jousan y Hansen, 2004).

### Variación en la respuesta en ganado lechero

Es interesante que una sola inyección de rbST al momento de la inseminación mejore el PC en vacas subfértiles, mientras que el mismo tratamiento en vacas de primer servicio no ha tenido éxito (Hernández Cerón *et al.*, 2000; Bell *et al.*, 2008; Rodríguez *et al.*, 2009). La diferencia en la respuesta podría deberse a las diferencias metabólicas, endocrinas y nutricionales entre estos grupos de vacas. Al momento del tratamiento las vacas de primer servicio tienen 60 a 70 d posparto, mientras que las vacas repetidoras tienen alrededor de 200 d. Por tanto, aquellas vacas están más expuestas a factores que pueden ocasionar falla en la concepción, como un balance energético negativo (Villa-Godoy *et al.*, 1988) u otro problema relacionado con el periparto (Leblanc, 2008); en cambio, las vacas repetidoras están alejadas de estas condiciones. Además, los folículos que crecen durante el periodo de balance energético negativo pueden afectarse y generar ovocitos con menor potencial para desarrollar embriones viables (Boland *et al.*, 2001; Leroy *et al.*, 2005). Con estas observaciones se puede proponer que una sola inyección de rbST en vacas de primer servicio influye marginalmente en el desarrollo embrionario, porque los embriones derivarían de ovocitos con menor potencial para desarrollar un embrión viable debido a que fueron expuestos a factores negativos durante el periodo posparto. Esta interpretación coincide con las observaciones de Starbuck *et al.* (2006) de que una sola inyección de rbST al momento de la inseminación en vacas con más de 100 d posparto aumenta el porcentaje de concepción, mientras que el mismo tratamiento no mejoró la fertilidad en vacas con menos de 100 d posparto.

El fracaso de una sola inyección de rbST para favorecer el PC en vacas de primer servicio (Hernández Cerón *et al.*, 2000; Bell *et al.*, 2008; Rodríguez *et al.*, 2009) contrasta con los reportes de Moreira *et al.* (2000, 2001) y Santos *et al.* (2004) de un aumento en la fertilidad en vacas de primer servicio con inyecciones repetidas de rbST cada 14 d desde el inicio del protocolo de sincronización de la ovulación. Esta diferencia puede estar relacionada con el hecho de que una sola inyección de rbST al momento de la inseminación puede influir solamente en los primeros

groups of cows. At the time of the treatment, first-service cows have 60 to 70 d postpartum, while repeat-breeding cows have around 200 d. Therefore, those cows are more exposed to factors that can cause a failure in conception, such as a negative energetic balance (Villa-Godoy *et al.*, 1988) or another problem related to the peripartum (Leblanc, 2008); instead, repeat-breeding cows are far from these conditions. In addition, follicles that grow during the negative energetic balance period can be affected and generate oocytes with less potential to develop viable embryos (Boland *et al.*, 2001; Leroy *et al.*, 2005). With these observations it can be suggested that a single rbST injection in first-service cows marginally influences embryonic development, because the embryos would derive from oocytes with less potential to develop a viable embryo as a result of being exposed to negative factors during the postpartum period. This interpretation coincides with the observations made by Starbuck *et al.* (2006) that a single injection of rbST at the time of insemination in cows with more than 100 d postpartum increases the percentage of conception, while the same treatment did not improve fertility in cows with less than 100 d postpartum.

The failure of a single injection of rbST to favor the CR in first-service cows (Hernández Cerón *et al.*, 2000; Bell *et al.*, 2008; Rodríguez *et al.*, 2009) contrasts with reports by Moreira *et al.* (2000, 2001) and Santos *et al.* (2004) about an increase in the fertility of first-service cows with repeated injections of rbST every 14 d since the beginning of the ovulation synchronization protocol. This difference can be related with the fact that a single injection of rbST at the time of the insemination can influence only the first days of the embryo's development, while in cows treated every 14 d, rbST and IGF-I can influence the maturation of the oocyte, in the first stages of embryonic development and during maternal recognition of pregnancy.

The increase of CR in cows treated with rbST, according to Moreira *et al.* (2000, 2001) and Santos *et al.* (2004), is interesting because it contrasts with information obtained through meta-analysis (Dohoo *et al.*, 2003b) about the repeated use of rbST that increased around 40% the risk of failure in conception. In addition, in the studies mentioned the CR increases during the first service although the treatment with rbST during the first 80 d

días del desarrollo del embrión, mientras que en las vacas tratadas cada 14 d la rbST y el IGF-I pueden influir en la maduración del ovocito en las primeras etapas del desarrollo embrionario y durante el reconocimiento materno de la gestación.

El aumento del PC en las vacas tratadas con rbST según Moreira *et al.* (2000, 2001) y Santos *et al.* (2004), es interesante por que contrasta con la información obtenida mediante meta-análisis (Dohoo *et al.*, 2003b) de que el uso repetido de rbST aumentó alrededor de 40 % el riesgo de falla en la concepción. Además, en los estudios mencionados el PC aumenta en el primer servicio aunque el tratamiento con rbST en los primeros 80 d posparto agudiza el balance energético negativo (Etherton y Bauman, 1998). Jousan *et al.* (2007) aplicaron un tratamiento similar al de Moreira *et al.* (2000, 2001) y Santos *et al.* (2004) en vacas con o sin estrés calórico, y el PC no cambió aunque las vacas tratadas tuvieron mayor temperatura rectal y vaginal. Lo anterior permite proponer que el mayor riesgo de falla en la concepción en vacas tratadas con rbST (Dohoo *et al.*, 2003b) se puede deber sólo a efectos indirectos de la somatotropina y del IGF-I en el proceso reproductivo. Cabe señalar que las vacas tratadas con rbST aumentan un promedio de 1.5 kg el consumo de materia seca (Dohoo *et al.*, 2003a), lo cual aumentaría el catabolismo hepático de la progesterona y con ello acrecentaría el riesgo de falla en la concepción debido a las bajas concentraciones séricas de esta hormona. Además, las vacas tratadas con rbST tienen mayor riesgo de padecer mastitis y laminitis, que disminuyen el PC (Dohoo *et al.*, 2003b).

Los resultados favorables en vacas de primer servicio obtenidos por Moreira *et al.* (2000, 2001) y Santos *et al.* (2004), no se observaron en otros estudios con tratamientos similares (Blevins *et al.*, 2006; Jousan *et al.*, 2007; Rivera *et al.*, 2010). Probablemente el tipo de rbST, manejo reproductivo de los hatos y condiciones ambientales podrían explicar dicha variación, por lo cual su uso en vacas de primer servicio debe validarse en cada condición particular.

El tratamiento en vaquillas superovuladas con rbST aumentó la proporción de embriones transferibles (Kuehner *et al.*, 1993), pero su administración en el momento de la inseminación no mejoró el PC (Starbuck *et al.*, 2006). Posiblemente el tratamiento con rbST en bovinos con alta fertilidad alta, como las vaquillas de primer servicio, tiene un efecto débil,

postpartum worsens the negative energetic balance (Etherton and Bauman, 1998). Jousan *et al.* (2007) applied a similar treatment to that by Moreira *et al.* (2000, 2001) and Santos *et al.* (2004) in cows with or without heat stress, and the CR did not change although the cows treated had a higher rectal and vaginal temperature. The latter allows suggesting that the greater risk in failure for conception in cows treated with rbST (Dohoo *et al.*, 2003b) can be only due to indirect effects of somatotropin and IGF-I in the reproductive process. It is worth mentioning that cows treated with rbST increase an average of 1.5 kg the consumption of dry matter (Dohoo *et al.*, 2003a), which would increase the hepatic catabolism of progesterone and thus it would increase the risk of failure in conception due to the low serum concentrations of this hormone. In addition, cows treated with rbST have a higher risk of suffering from mastitis and laminitis, which decrease the CR (Dohoo *et al.*, 2003b).

The favorable results in first-service cows obtained by Moreira *et al.* (2000, 2001) and Santos *et al.* (2004) were not observed in other studies with similar treatments (Blevins *et al.*, 2006; Jousan *et al.*, 2007; Rivera *et al.*, 2010). This variation could probably be explained by the type of rbST, the reproductive management of the herds and the environmental conditions, which is why its use in first-service cows should be validated under each particular condition.

The treatment with rbST in super-ovulated heifers increased the proportion of transferable embryos (Kuehner *et al.*, 1993), but its administration at the time of insemination did not improve the CR (Starbuck *et al.*, 2006). The treatment with rbST in high fertility cattle, such as first-service heifers, possibly has a weak effect, so it is interesting to evaluate the treatment in sub-fertile heifers.

### Studies in beef cows

There is a limited number of studies with rbST for cows in beef production systems. In cows with calf, application of rbST every 14 d starting on the second week postpartum increased the concentration of intra-follicular estradiol and increased the proportion of cows that ovulated (Andrade *et al.*, 1996). In Brahman cows with calf, the treatment with rbST before treating with progestogens to estrus synchronization increased the rate of gestation

por lo cual es interesante evaluar el tratamiento en vaquillas subfértiles.

### Estudios en vacas productoras de carne

Los estudios con rbST en vacas en sistemas de producción de carne son limitados. En vacas con cría, la aplicación de rbST cada 14 d a partir de la segunda semana posparto aumentó la concentración de estradiol intrafolicular y la proporción de vacas que ovularon (Andrade *et al.*, 1996). En vacas Brahman con becerro, el tratamiento con rbST antes del tratamiento con progestágenos para sincronizar el estro, aumentó la tasa de gestación (Flores *et al.*, 2007). En vacas productoras de carne, la inyección de la rbST al inicio del tratamiento inductor de la ovulación con progestágenos y eCG, y una segunda inyección de rbST en la inseminación no mejoró la respuesta estral ni el PC (Velázquez *et al.*, 2011). Asimismo, una sola inyección de rbST en la inseminación no ha afectado el PC en vacas con cría (Starbuck *et al.*, 2006).

### FERTILIDAD EN OVEJAS Y CABRAS TRATADAS CON SOMATOTROPINA BOVINA RECOMBINANTE

En ovejas y en cabras, la inyección de rbST aumenta las concentraciones séricas de IGF-I y la producción de leche, similar a lo observado en vacas (Baldi, 1999; Carrillo *et al.*, 2007; Montero *et al.*, 2011). La eficiencia reproductiva en las ovejas tratadas con inyecciones repetidas de rbST con fines productivos, es similar a la de ovejas no tratadas (Brozos *et al.*, 1999).

La prolificidad en los pequeños rumiantes está determinada por el número de folículos que ovulan, la tasa de fertilización y la sobrevivencia embrionaria. La tasa de ovulación puede incrementarse por un aumento del número de folículos dependientes de gonadotropinas (Scaramuzzi *et al.*, 1993). Así, en ovejas, la sobrealimentación energética (flushing) incrementó la tasa de ovulación mediante el aumento de folículos sensibles a la FSH (Scaramuzzi *et al.*, 2006). En las ovejas tratadas con rbST, aunque esta hormona favorece el desarrollo folicular, no aumenta la tasa de ovulación (Davis *et al.*, 1990; Scaramuzzi *et al.*, 1993; Joyce *et al.*, 1998).

En ovejas superovuladas aumentó la proporción de embriones transferibles en ovejas tratadas con somatotropina porcina (Folch *et al.*, 2001). Además,

(Flores *et al.*, 2007). In beef cows, the rbST injection at the beginning of the treatment to induce ovulation with progestogens and eCG, and a second injection with rbST at the time of insemination, did not improve the estrus response or the CR (Velázquez *et al.*, 2011). Likewise, a single rbST injection at insemination does not affect the CR in cows with calf (Starbuck *et al.*, 2006).

### FERTILITY IN SHEEP AND GOATS TREATED WITH RECOMINANT BOVINE SOMATOTROPIN

In sheep and goats, the injection with rbST increases the serum concentrations of IGF-I and milk production, similar to that observed in cows (Baldi, 1999; Carrillo *et al.*, 2007; Montero *et al.*, 2011). The reproductive efficiency in ewes treated with repeated injections of rbST with productive aims is similar to that of untreated sheep (Brozos *et al.*, 1999).

The prolificacy in small ruminants is determined by the number of follicles that they ovulate, the rate of fertilization and the embryonic survival. The rate of ovulation can be increased by an increase in the number of follicles that depend on gonadotropins (Scaramuzzi *et al.*, 1993). Thus, in sheep, energetic overfeeding (flushing) increased the rate of ovulation through an increase in follicles sensitive to FSH (Scaramuzzi *et al.*, 2006). In ewes treated with rbST, although this hormone favors follicular development, the rate of ovulation does not increase (Davis *et al.*, 1990; Scaramuzzi *et al.*, 1993; Joyce *et al.*, 1998).

In super-ovulated ewes the proportion of transferable embryos increased when treated with porcine somatotropin (Folch *et al.*, 2001). In addition, fertile ewes treated with rbST the day of estrus had embryos that reached more advanced stages of development, compared with the control sheep; but the same treatment did not have an effect in sub-fertile ewes (Mejía *et al.*, 2012).

According to Carrillo *et al.* (2007), treatment with rbST 5 d before withdrawing the sponge with FGA increases prolificacy in sheep (1.64 vs 1.25), which can be due to the effects of the rbST on the embryonic development and not on the ovulation rate, which is not affected by somatotropin in ewes (Davis *et al.*, 1990; Joyce *et al.*, 1998; Scaramuzzi *et al.*, 1993). Montero-Prado *et al.* (2011) point out that the cleavage rate ( $85.7 \pm 0.03$  vs  $62.0 \pm 0.04$ ), the

ovejas fértiles tratadas con rbST el día del estro tuvieron embriones que alcanzaron etapas más avanzadas de desarrollo, comparadas con las ovejas testigo; pero, el mismo tratamiento no tuvo efecto en ovejas subfértiles (Mejía *et al.*, 2012).

Según Carrillo *et al.* (2007), el tratamiento con rbST 5 d antes de retirar la esponja con FGA aumenta la prolificidad en ovejas (1.64 *vs* 1.25), lo que puede deberse a los efectos de la rbST en el desarrollo embrionario y no en la tasa de ovulación, la cual no es afectada por la somatotropina en ovejas (Davis *et al.*, 1990; Joyce *et al.*, 1998; Scaramuzzi *et al.*, 1993). Montero-Prado *et al.* (2011) señalan que el porcentaje de óvulos fertilizados (85.7±0.03 *vs* 62.0±0.04), la proporción de embriones que alcanzó la etapa de blastocisto (68.7±0.05 *vs* 42.5±0.05) y el número de células de los blastocistos (92±6 *vs* 75±6), fue mayor en las ovejas tratadas con rbST 5 d antes de retirar la esponja de FGA, respecto a las testigo. Esto coincide con un aumento en las concentraciones séricas de IGF-I e insulina. Estos resultados pueden explicar en parte un incremento de la prolificidad en ovejas que recibieron rbST 5 d antes de retirar el progestágeno (Carrillo *et al.* (2007). Así, los niveles altos de rbST, IGF-I e insulina pueden favorecer el porcentaje de fertilización y la sobrevivencia embrionaria, y esto se reflejó en un aumento de la prolificidad.

En cabras en anestro, la inyección de rbST 5 d antes de retirar el progestágeno mejoró la respuesta estral y la tasa de gestación (60.3 *vs* 33.9 %) (Martínez *et al.*, 2011). El resultado en la respuesta estral (73.5 *vs* 51.7 %) es novedoso y puede ser provocado por el efecto del IGF-I y la insulina en el desarrollo folicular. Además, en las cabras las concentraciones de IGF-I e insulina aumentaron significativamente 1 d después de la inyección de rbST y permanecieron altas hasta el día 12 postratamiento.

## CONCLUSIONES

En vacas lecheras hay un efecto favorable de la administración de la rbST en el PC, ya sea integrada a los programas de sincronización de la ovulación en vacas de primer servicio o administrada a las vacas subfértiles al momento de la inseminación. El mecanismo por el cual la rbST favorece el porcentaje de concepción no está totalmente dilucidado, pero es mediante su efecto en la maduración del ovocito, fertilización y desarrollo embrionario.

proportion of embryos that reached the blastocyte stage (68.7±0.05 *vs* 42.5±0.05), and the number of cells in the blastocytes (92±6 *vs* 75±6), were higher in ewes treated with rbST 5 d before withdrawing the FGA sponge, as compared to the control. This agrees with an increase in the serum concentrations of IGF-I and insulin. These results can explain in part an increase in the prolificacy in ewes that received rbST 5 d before withdrawing the progestogen (Carrillo *et al.*, 2007). Thus, the high levels of rbST, IGF-I and insulin can favor the fertilization rate and the embryonic survival, and this was reflected in an increase of prolificacy.

In goats in anestrus, the rbST injection 5 d before withdrawing the progestogen improved the estrus response and the pregnancy rate (60.3 *vs* 33.9 %) (Martínez *et al.*, 2011). The result in the estrus response (73.5 *vs* 51.7 %) is a novelty and can be caused by the effect of IGF-I and insulin on follicular development. In addition, the IGF-I and insulin concentrations significantly increased in goats 1 d after the rbST injection and remained high until day 12 post-treatment.

## CONCLUSIONS

In dairy cows there is a favorable effect on the CR from administering rbST, whether it is integrated into the ovulation synchronization programs in first-service cows or administered to sub-fertile cows at the time of insemination. The mechanism through which the rbST favors the conception rate is not completely understood, but there it is through its effect on maturation of the oocyte, fertilization and embryonic development.

In beef cows, the rbST injection increases serum concentrations of IGF-I, but its use in management programs has not shown favorable results.

The effects from rbST in reproduction of sheep and goats coincide with those observed in cows. There is an increase in serum concentrations of IGF-I and insulin and a favorable effect on embryonic development, but this treatment is not a management practice. The favorable effect on embryonic development is repeatable and it can be used to improve prolificacy in sheep.

The results described in this essay offer solid bases to consider the incorporation of the use of rbST into reproductive programs for cattle, sheep and goats.



En vacas productoras de carne, la inyección de rbST incrementa las concentraciones séricas de IGF-I, pero su uso en programas de manejo no ha aportado resultados favorables.

Los efectos de la rbST en la reproducción en ovejas y cabras coinciden con los observados en las vacas. Hay un aumento de las concentraciones séricas de IGF-I e insulina y un efecto favorable en el desarrollo embrionario, pero este tratamiento no es una práctica de manejo. El efecto favorable en el desarrollo embrionario es repetible y se puede usar para mejorar la prolificidad en ovinos.

Los resultados descritos en el presente ensayo ofrecen bases sólidas para considerar la incorporación del uso de rbST a los programas reproductivos de bovinos, ovinos y caprinos.

### LITERATURA CITADA

- Andrade, L. P., S. M. Rhind, I. A. Wright, S. R. Mcmillen, P. J. Goddard, and T. A. Bramley. 1996. Effects of bovine somatotrophin (bST) on ovarian function in post-partum beef cows. *Reprod. Fertil. Develop.* 8: 951-960.
- Badinga L, A. Guzeloglu, and W. W. Thatcher. 2002. Bovine somatotropin attenuates phorbol ester-induced prostaglandin F<sub>2</sub> production in bovine endometrial cells. *J. Dairy Sci.* 85: 537-542.
- Baldi, A. 1999. Manipulation of milk production and quality by use of somatotropin in dairy ruminants other than cow. *Dom: Anim. Endocrinol.* 17: 131-137.
- Bauman, D. E. 1999. Bovine somatotropin and lactation: from basic science to commercial application. *Dom. Anim. Endocrinol.* 17: 101-116.
- Bell, A., O. A. Rodríguez, L. A. de Castro e Paula, M. B. Padua, J. Hernández-Cerón, C. G. Gutiérrez, A. De Vries, and P.J. Hansen. 2008. Pregnancy success of lactating Holstein cows after a single administration of a sustained-release formulation of recombinant bovine somatotropin. *BMC Vet. Res.* 4: 22.
- Blevins, C.A., J. E. Shirley, and J. S. Stevenson. 2006. Milking frequency, estradiol cypionate, and somatotropin influence lactation and reproduction in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 89: 4176-4187.
- Block, J., and P. J. Hansen. 2007. Interaction between season and culture with insulin-like growth factor-1 on survival of *in vitro* produced embryos following transfer to lactating dairy cows. *Theriogenology* 67:1518-1529.
- Boland, M. P., P. Lonergan, and D. O'Callaghann. 2001. Effect of nutrition on endocrine parameters, ovarian physiology, and oocyte and embryo development. *Theriogenology* 55:1323-1340.
- Brozos, C. N., Ph. Saratsis, C. Boscos, S. C. Kyriakis, and C. Alexopoulos. 1999. The effect of bovine somatotropin (bST) administration on reproduction, progesterone concentration during lactation and LH secretion during estrus, in dairy ewes. *Anim. Reprod. Sci.* 56: 177-187.
- Carrillo, F., J. Hernández-Cerón, V. Orozco, J. A. Hernández, and C. G. Gutiérrez. 2007. A single dose of bovine somatotropin 5 days before the end of progestin-based estrous synchronization increases prolificity in sheep. *Anim. Reprod. Sci.* 102: 31-37.
- Davis, S. R., J. F. Smith, and P. D. Gluckman. 1990. Effects of growth hormone injections on ovulation rate in ewes. *Reprod. Fertil. Develop.* 2: 173-178.
- Dohoo, I. R., K. Leslie, L. DesCôteaux, A. Fredeen, P. Dowling, A. Preston, and W. Shewfelt. 2003a. A meta-analysis review of the effects of recombinant bovine somatotropin 1. Methodology and effects on production. *Can. J. Vet. Res.* 67: 241-251.
- Dohoo, I. R., L. DesCôteaux, K. Leslie, A. Fredeen, W. Shewfelt, A. Preston, and P. Dowling. 2003b. A meta-analysis review of the effects of recombinant bovine somatotropin 2. Effects on animal health, reproductive performance, and culling. *Can. J. Vet. Res.* 67: 252-264.
- Etherton, T. D., and D.E. Bauman. 1998. Biology of somatotropin in growth and lactation of domestic animals. *Physiol. Rev.* 78: 745-761.
- Flores, R., M. Looper, R. Rorie, M. Lamb, S. T. Reiter, M. Hallford, D. L. Kreider, and C. F. Rosenkrans Jr. 2007. Influence of body condition and bovine somatotropin on estrous behavior, reproductive performance, and concentrations of serum somatotropin and plasma fatty acids in postpartum Brahman-influenced cows. *J. Anim. Sci.* 85: 1318-1329.
- Folch, J., J. P. Ramón, M. J. Cocero, J. L. Alabart, and J. F. Beckers. 2001. Exogenous growth hormone improves the number of transferable embryos in superovulated ewes. *Theriogenology* 55: 1777-1785.
- Gallo, G. F., and E. Block. 1991. Effects of recombinant bovine somatotropin on hypophyseal and ovarian function of lactating dairy cows. *Canadian J. Anim. Sci.* 71: 343-353.
- Gong J. G., D. M. McBride, T. A. Bramley, and R. Webb. 1994. Effects of recombinant bovine somatotrophin, insulin-like growth factor-I and insulin on bovine granulosa cell steroidogenesis *in vitro*. *J. Endocrinol.* 143: 157-164.
- Gutierrez C. G., I. Aguilera, H. Leon, A. Rodríguez, and J. Hernández-Cerón J. 2005. The metabolic challenge of milk production and the toll it takes on fertility. *Cattle Practice* 13: 5-11.
- Hernández-Cerón J., M. G. Mendoza, S. Morales, and C. G. Gutierrez. 2000. A single dose of recombinant bovine somatotrophin improves fertility in dairy cattle. *Reprod. Fertil. Abstract Series.* 25: Abstr. 140.
- Izadyar, F., W. J. Hage, B. Colenbrander, and M. M. Bevers. 1998. The promotory effect of growth hormone on the developmental competence of *in vitro* matured bovine oocytes is due to improved cytoplasmic maturation. *Mol. Reprod. Dev.* 49: 444-453.
- Izadyar, F., H. T. A. Van Tol, W. G. Hage, and M. M. Bevers. 2000. Preimplantation bovine embryos express mRNA of growth hormone receptor and respond to growth hormone addition during *in vitro* development. *Mol. Reprod. Dev.* 57: 247-255.
- Jousan, F. D., and P. J. Hansen. 2004. Insulin-like growth factor I as a survival factor for the bovine preimplantation embryo exposed to heat shock. *Biol. Reprod.* 71: 1665-1670.

- Jousan, F. D., L. A. de Castro e Paula, J. Block, and P. J. Hansen. 2007. Fertility of lactating dairy cows administered recombinant bovine somatotropin during heat stress. *J. Dairy Sci.* 90: 341-351.
- Joyce, I. M., M. Khalid, and W. Haresign. 1998. Growth hormone priming as an adjunct treatment in superovulatory protocols in the ewe alters follicle development but has no effect on ovulation rate. *Theriogenology* 50: 873-884.
- Kuehner, L. F., D. Rieger, J.S. Walton, X. Zhao, and W. H. Johnson. 1993. The effect of a depot injection of recombinant bovine somatotropin on follicular development and embryo yield in superovulated Holstein heifers. *Theriogenology* 40: 1003-1013.
- Leblanc, S. J. 2008. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. *Vet. J.* 176: 102-114.
- Lefebvre, D. M., and E. Block. 1992. Effect of recombinant bovine somatotropin on estradiol-induced estrous behavior in ovariectomized heifers. *J. Dairy Sci.* 75:1461-1464.
- Leroy J. L. M. R., T. Vanholder, B. Mateusen, A. Christophe, G. Opsomer G, A. de Kruif, G. Genicot, and A. Van Soom A. 2005. Non-esterified fatty acids in follicular fluid of dairy cows and their effect on Developmental capacity of bovine oocytes *in vitro*. *Reproduction* 130: 485-495.
- Lucy, M. C., J. C. Byatt, T. L. Curran, and R. J. Collier. 1994. Placental lactogen and somatotropin: binding to the corpus luteum and effects on the growth and functions of the ovary in heifers. *Biol. Reprod.* 50: 1136-1144.
- Lucy, M. C., C. K. Boyd, A. T. Koenigsfeld, and C. S. Okamura. 1998. Expression of somatotropin receptor messenger ribonucleic acid in bovine tissues. *J. Dairy Sci.* 81: 1889-1895.
- Mann, G. E., and G. E. Lamming. 1999. The influence of progesterone during early pregnancy in cattle. *Reprod. Dom. Animals* 34: 269-174.
- Martínez, A. M., C. G. Gutiérrez, H. Y. M. Domínguez, y J. Hernández-Cerón. 2011. Respuesta estral y tasa de preñez en cabras en anestro estacional tratadas con progestágenos y somatotropina bovina. *Rev. Mex. Ciencias Pec.* 2: 221-227.
- Mejía, O., M. Palma-Irizarry, J. Rosas, V. Madrid-Marina, J. Valencia, and L. Zarco. 2012. Administration of recombinant bovine somatotropin (rbST) at the time of breeding in superovulated fertile and subfertile ewes. *Small Rumin. Res.* 102: 51-56.
- Montero-Pardo, A. J. Hernández-Cerón, S. Rojas-Maya, J. Valencia, A. Rodríguez-Cortez, and C. G. Gutiérrez CG. 2011. Increased cleavage and blastocyst rate in ewes treated with bovine somatotropin 5 days before the end of progestin-based estrous synchronization. *Anim. Reprod. Sci.* 125: 69-73.
- Morales-Roura, J. S., L. Zarco, J. Hernández-Cerón, and G. Rodríguez. 2001. Effect of short-term treatment with bovine somatotropin at estrus on conception rate and luteal function of repeat-breeding dairy cows. *Theriogenology* 55: 1831-1841.
- Moreira, F., C. A. Risco, M. F. A. Pirest, J. D. Ambrose, M. Drost, and W. W. Thatcher. 2000. Use of bovine somatotropin in lactating dairy cows receiving timed artificial insemination. *J. Dairy Sci.* 83: 1237-1247.
- Moreira, F., C. Orlandi, C. A. Risco, R. Mattos, F. Lopes, and W. W. Thatcher. 2001. Effects of presynchronization and bovine somatotropin on pregnancy rates to a timed artificial insemination protocol in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 84: 1646-1659.
- Moreira, F., L. Bandinga, C. Burnley, and W. W. Thatcher. 2002a. Bovine somatotropin increases embryonic development in superovulated cows and improves post-transfer pregnancy rates when given to lactating recipient cows. *Theriogenology* 57: 1371-1387.
- Moreira, F., F. F. Paula-Lopes, P. J. Hansen, L. Bandinga, and W. W. Thatcher. 2002b. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor on development of *in vitro* derived bovine embryos. *Theriogenology* 57: 895-907.
- Pershing, R. A., M. C. Lucy, W. W. Thatcher, and L. Badinga. 2002. Effects of BST on oviductal and uterine genes encoding components of the IGF system in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 85: 3260-3267.
- Rivera, F., C. Narciso, R. Oliveira, R. L. Cerri, A. Correa-Calderón, R. C. Chebel, and J. E. P. Santos. 2010. Effect of bovine somatotropin (500 mg) administered at ten-day intervals on ovulatory responses, expression of estrus, and fertility in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 93: 1500-1510.
- Rodríguez, A., R. Díaz, O. Ortiz, C. G. Gutiérrez, H. Montaldo H, C. García, y J. Hernández Cerón. 2009. Porcentaje de concepción al primer servicio en vacas Holstein tratadas con hormona del crecimiento bovina en la inseminación. *Vet. Méx.* 40: 1-7.
- Santos, J. E. P., W. W. Thatcher. R. C. Chebel, R. L. A. Cerri, and N. K. Galvão. 2004. The effect of embryonic death rates in cattle on the efficacy of estrus synchronization programs. *Anim. Reprod. Sci.* 82-83: 513-535.
- Scaramuzzi, R. J., N. R. Adams, D. T. Baird, B. K. Campbell, J. A. Downing, J. K. Findlay, K. M. Henderson, G. B. Martin, K. P. McNatty, and A. S. McNeilly. 1993. A model for follicle selection and the determination of ovulation rate in the ewe. *Reprod. Fertil. Dev.* 5: 459-478.
- Scaramuzzi, R. J., B. K. Campbell, J. A. Downing, N. R. Kendall, M. Khalid, M. Muñoz-Gutiérrez, and A. Somchit. 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. *Reprod. Nutrition Dev.* 46: 339-354.
- Spencer, T. E., R. C. Burghardt, G. A. Johnson, and F. W. Bazer. 2004. Conceptus signal for establishment and maintenance of pregnancy. *Anim. Reprod. Sci.* 82-83: 537-550.
- Spicer, L. J., E. Alpizar, and S. E. Echterkamp. 1993. Effects of insulin, insulin-like growth factor I, and gonadotropins on bovine granulosa cell proliferation, progesterone production, estradiol production, and(or) insulin-like growth factor I production *In vitro* 1. *J. Anim. Sci.* 71: 1232-1241
- Sreenan, J. M., M. G. Diskin, and D. G. Morris. 2001. Embryo survival rate in cattle: a major limitation to the achievement of high fertility. *In: Diskin, M. G. (ed). Fertility in the High-Producing Dairy Cows.* Edinburgh: British Society of Animal Science. Occasional Publication 26 vol. 1: 93-104.
- Starbuck, M. J., E. K. Inskeep, and R. A. Dailey. 2006. Effect of a single growth hormone (rbST) treatment at breeding on conception rates and pregnancy retention in dairy and beef cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 93: 349-359.
- Vasconcelos, J. L., S. Sangsritavong, S. J. Tsai, and M. C. Wiltbank. 2003. Acute reduction in serum progesterone concentrations after feed intake in dairy cows. *Theriogenology* 60: 795-807.

Velázquez, L., Fregoso, C., R. López, y J. Hernández Cerón. 2011. Respuesta estral y fertilidad en vacas *Bos taurus*-*Bos indicus* posparto tratadas con la hormona bovina del crecimiento en un programa de inducción de la ovulación con progestágenos y eCG. *Vet. Méx.* 42: 245-251.

Villa-Godoy, A., T. L. Hughes, R. S. Emery, L. T. Chapin, and R. L. Fogwell. 1988. Association between energy balance and luteal function in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 71: 1063-1072.

Wathes, D. C., T. S. Reynolds, R. S. Robinson, and K. R. Stevenson. 1998. Role of the insulin-like growth factor system in uterine function and placental development in ruminants. *J. Dairy Sci.* 81: 1778-1789.