

# Impacto de la salud y la nutrición sobre la reproducción en el ganado lechero

José E.P. Santos, Eduardo S. Ribeiro y Natalia Martínez <sup>(1)</sup>

## Introducción

Una eficiencia reproductiva adecuada es el principal componente de rentabilidad de las explotaciones lecheras<sup>(6)</sup>. Mejorar la reproducción lleva a un aumento en la producción de leche, incremento en la producción promedio por día reduciendo los días en leche del rodeo en lactancia, aumenta el número de animales disponibles para la reposición, influyendo sobre las decisiones de descarte, y acelera la tasa de progreso genético. Lamentablemente, mejorar la fertilidad no es simple e implica no sólo cambios en el manejo reproductivo, sino también controlar el estrés por el calor, mejorar la salud periparto, manejar la condición corporal y manipulaciones nutricionales. El establecimiento y el mantenimiento de la preñez son afectados por diversos factores genéticos, fisiológicos, y ambientales que pueden ser manipulados con el fin de lograr y mantener altas tasas de fertilidad. Aunque la causalidad no siempre se demuestra, está bien establecido que las enfermedades influyen negativamente en la reproducción del ganado; la mayoría de las enfermedades en las vacas lecheras se producen durante las primeras 3 a 4 semanas de lactancia. En algunas enfermedades como la hipocalcemia, cetosis, y el desplazamiento de abomaso, se sabe que el manejo nutricional durante el final de la gestación y la lactancia temprana tiene un impacto drástico y no debe descuidarse.

En la lactancia temprana, la mayoría de las vacas lecheras experimentan un período de

extenso catabolismo tisular que provoca un balance de nutrientes negativo. La cada vez mayor movilización de tejido adiposo y músculo se ha relacionado con trastornos metabólicos sin restricciones que a menudo provocan enfermedades. Se sabe que las enfermedades en la lactancia temprana son una “mancha” en la vida reproductiva de la vaca porque las vacas que se enferman en las primeras semanas de la lactancia sufren una disminución en su rendimiento productivo y reproductivo. Un balance negativo de nutrientes se ha asociado con una función inmunológica comprometida, lo que podría relacionarse con una mayor susceptibilidad a las enfermedades. Dos de las enfermedades clínicas más comunes en el ganado lechero son metritis y mastitis, ambas asociadas negativamente con el rendimiento reproductivo subsiguiente. Además, las vacas lecheras sufren los llamados trastornos subclínicos, tales como la cetosis subclínica y la hipocalcemia. La primera, por ser más una adaptación a la ingesta calórica inadecuada, se ha vinculado a la reducción de la fertilidad, pero, hasta la fecha, existe poca evidencia para establecer la relación de causalidad entre niveles elevados de cetonas y eficiencia. Una adaptación inadecuada al aumento de los requerimientos de Ca para la lactancia resulta en concentraciones subóptimas de Ca en la sangre y un mayor riesgo de enfermedades uterinas que perjudican la fertilidad. La hipocalcemia subclínica y clínica reducen el Ca citosólico ionizado en las células inmunes y com-

(1) Departamento de Ciencia Animal Universidad de Florida - Gainesville, F. L. jepsantos@ufl.edu

Conferencia dictada en 11° Simposio Internacional de Reproducción Animal (IRAC), 13 al 15 de agosto de 2015, Córdoba, Argentina.

promete la inmunidad innata y, posiblemente, la inmunidad adquirida. Establecer métodos nutricionales y de manejo para minimizar la incidencia de las enfermedades en la lactancia temprana es una de las múltiples medidas para mejorar la fertilidad en un rodeo lechero.

## Prevalencia de enfermedades postparto y su impacto en la fertilidad

La transición del período seco (vacas preñadas no lactantes) a la lactancia (vacas no preñadas lactantes) requiere que la vaca de alta producción ajuste drásticamente su metabolismo, para que los nutrientes puedan ser particionados para sostener la síntesis de leche, un proceso denominado *homeorresis*. Al inicio de la lactancia generalmente se produce un fuerte aumento en los requerimientos de nutrientes, cuando el consumo de alimento generalmente se encuentra deprimido, lo que provoca una extensa movilización de los tejidos corporales, especialmente de la grasa corporal, pero también de aminoácidos, minerales y vitaminas. A pesar de los ajustados controles homeostáticos y homeorréticos para hacer frente a los cambios en el metabolismo causados por la producción de leche, el 45 a 71% de las vacas lecheras en los diferentes niveles de producción de leche, razas y sistemas de manejo, desarrollan enfermedades metabólicas e infecciosas en los primeros meses de la lactancia <sup>(14, 17, 19)</sup>. Pinedo y col. <sup>(14)</sup> resumieron los datos recientes de más de 11.000 vacas lecheras a partir de 16 rodeos Holstein en confinamiento en diferentes regiones de los Estados Unidos (Tabla 1). Como han demostrado otros investigadores, la enfermedad en la lactancia temprana es un problema

importante en muchos rodeos lecheros y se asocia negativamente con la eficiencia reproductiva <sup>(17, 19)</sup>. Trastornos relacionados con el parto y las enfermedades que afectan el tracto reproductivo son los principales factores que reducen la fertilidad. Se observaron distocia, metritis, endometritis clínica en 14,6, 16,1 y 20,8% de las vacas lecheras posparto en distintos grandes rodeos estadounidenses en confinamiento <sup>(19)</sup>. Las vacas que presentaron al menos uno de los trastornos mencionados anteriormente tuvieron de 50 a 63% menos probabilidades de reanudar la ciclicidad ovárica para el final del período de espera voluntario, y 25 a 38% menos probabilidades de quedar preñadas después de la primera inseminación artificial (IA) postparto en comparación con las vacas sanas. Por otra parte, las vacas con distocia y diagnosticadas con endometritis clínica tuvieron 67 y 55% más probabilidades de perder su preñez durante los primeros 60 días de gestación en comparación con las vacas sanas. Los efectos negativos de los trastornos reproductivos sobre la subsiguiente fertilidad se observaron también en las vacas lecheras en sistemas pastoriles <sup>(17)</sup>. A pesar de una prevalencia numéricamente menor de distocia, metritis y endometritis clínica en rodeos pastoriles (8,2, 5,7 y 14,7%, respectivamente), las vacas con metritis tenían 2,7 veces más probabilidades de estar anovulatorias a los 50 días después del parto en comparación con compañeras de rodeo no afectadas. Las vacas con enfermedades uterinas sufrían un marcado descenso en sus tasas de preñez a la primera IA postparto y un mayor riesgo de pérdida de la preñez. De hecho, cuando las enfermedades se clasificaron como clínicas (problema del parto, metritis,

**Tabla 1.** Incidencia (%) de las enfermedades en los primeros 60 días después del parto en 11.400 vacas lecheras de 16 rodeos según la región del país y época de parto<sup>1</sup>

Enfermedad	NE <sup>2</sup>		MO		SE		SO	
	Templado	Fresco	Templado	Fresco	Templado	Fresco	Templado	Fresco
Placenta retenida	8,0	5,9	7,4	5,4	15,0	7,6	4,3	2,9
Metritis	21,7	23,8	19,5	20,2	19,7	18,5	27,6	24,8
Cetosis subclínica	41,8	18,7	25,9	15,5	24,9	20,1	31,3	14,6
Mastitis	26,1	16,0	6,1	5,5	18,0	21,3	12,0	8,1
Desplazamiento del abomaso	3,0	5,6	2,9	1,4	6,0	4,0	1,0	1,0
Neumonía	1,1	1,5	1,7	1,8	3,8	13,4	7,1	3,5
Endometritis clínica	15,4	32,5	25,9	20,4	23,4	42,9	24,3	26,1
Claudicación	11,3	2,6	2,1	8,1	1,7	12,1	5,4	2,0

<sup>1</sup> Adaptado de Pinedo y col. 2015.

<sup>2</sup> NE = Noreste; MO = Medio Oeste; SE = Sudeste; SO = Suroeste. Templado = vacas paren del 1 al 31 de julio; Fresco = vacas paren del 1 de octubre al 31 de diciembre.

endometritis clínica, mastitis, neumonía, problemas digestivos, y claudicación), subclínicas (hipocalcemia subclínica, cetosis subclínica y balance energético negativo grave con base en exceso de ácidos grasos no esterificados en plasma), o ambas, las vacas afectadas aumentaron sus tasas de anovulación y redujeron sus tasas de preñez a la IA <sup>(17)</sup>. Estos datos indican contundentemente que las enfermedades durante la lactancia temprana tienen un profundo impacto en la fertilidad de las vacas lecheras. Por lo tanto, el manejo reproductivo en rodeos lecheros debe incorporar programas para mantener la salud metabólica y reducir al mínimo el riesgo de enfermedades clínicas y subclínicas. Se espera que tales medidas aumenten la fertilidad de las vacas lecheras.

### **Enfermedades post-partición de nutrientes**

Los mecanismos por los cuales las enfermedades en el período peripartal afectan la reproducción no están claramente entendidos. La mayoría de los estudios son de naturaleza epidemiológica y la gran mayoría asocia efectos negativos de las enfermedades durante la lactancia temprana con la reducción de preñez por IA o intervalos extendidos hasta la concepción. En general, los bovinos afectados por enfermedades pierden el apetito, sufren una mayor pérdida de peso corporal, una alteración del particionamiento de sus nutrientes, y una respuesta inmune exacerbada <sup>(6)</sup>.

Las enfermedades inflamatorias crean una respuesta de fase aguda que particiona más nutrientes, en particular aminoácidos, para la síntesis de proteínas de fase hepática aguda <sup>(6)</sup>. La cuantificación del costo metabólico de la inflamación es un reto debido a la falta de estudios con buenas metodologías. Sin embargo, algunos grupos han investigado los costos nutricionales asociados con la enfermedad <sup>(4)</sup>, aunque los datos en ganado son escasos. En las aves de corral, en la inflamación inducida por *Escherichia coli*, los lipopolisacáridos aumentaron la utilización estimada de lisina por el sistema inmune desde el 1,17% al 6,7% de la ingesta total <sup>(10)</sup>. Los linfocitos de ovejitas duplicaron su consumo de oxígeno y utilización de glucosa durante el pico de la respuesta inmune. Probablemente el mejor estudio en bovinos que cuantificó los cambios en la utilización de nutrientes es el trabajo de doctorado de Burciaga-Robles <sup>(2)</sup>. Los autores aplicaron la res-

tricción alimenticia y el desafío bacteriano a las vías respiratorias para determinar los cambios en el uso de nutrientes por parte de los tejidos espláncnicos. Cuando se alimentó a novillos con dietas restringidas durante 72 h, la inducción de la inflamación por exposición bacteriana intra-traqueal aumentó la utilización de aminoácidos por los tejidos espláncnicos en 2,7 moles/día <sup>(2)</sup>. Se sabe que los mediadores inflamatorios producidos durante el proceso de enfermedad suprimen el apetito al afectar el comportamiento. Las citocinas y quimiocinas producidas durante la inflamación afectan el sistema nervioso central, incluso los centros que controlan el apetito y envían señales anorexígenas. Por otra parte, las enfermedades de origen bacteriano con frecuencia provocan la liberación de productos que tienen impacto negativo propio sobre el apetito y que provocan una conducta propia de enfermedad, la "actitud deprimida". Lo extraño es por qué una vaca que de repente tiene un incremento importante en sus requerimientos de nutrientes para cubrir su respuesta inmune tiene a la vez suprimido el apetito, lo cual compromete aún más su balance de nutrientes y, probablemente, afecte su recuperación de la enfermedad. En cualquier caso, el problema aquí es que la enfermedad es catabólica, y es bien aceptado que las enfermedades que afectan el tracto reproductivo afectan la reproducción simplemente por alterar la función y la integridad de los tejidos <sup>(1, 5)</sup>. Lo que es menos intuitivo es cómo las enfermedades que afectan a otros tejidos también perjudican la fertilidad. Tal vez los efectos combinados de los mediadores inflamatorios sistémicos, la alteración de la partición de los nutrientes, y la respuesta clásica de los mamíferos de suprimir ciclos reproductivos en situaciones difíciles, podría explicar el descenso de la tasa de preñez por IA y el aumento de la pérdida de preñeces en las vacas que sufren una enfermedad.

### **Enfermedades que afectan el desarrollo de los embriones y el mantenimiento de la preñez**

Se sabe que los mediadores inflamatorios que se sintetizan durante la activación del sistema inmune pueden llegar al tracto reproductivo e influir en la función uterina, el crecimiento del foliculo, la calidad de los ovocitos, y el subsi-

guiente desarrollo del embrión <sup>(1)</sup>. De hecho, la transferencia de embriones parece no sobreponerse al impacto negativo de la enfermedad sobre la capacidad de la vaca para mantener la preñez, lo que apunta a un componente uterino importante en la pérdida de la preñez <sup>(18)</sup>. Ribeiro <sup>(18)</sup> analizó los datos de varios estudios en los que se recolectaron embriones de 5 a 6 días y de 15 a 16 días de vacas lecheras con una sola ovulación para determinar si las enfermedades periparto se encontraban asociadas con una reducción de la calidad de los embriones y el conceptus y afectaban su desarrollo en vacas lecheras en lactancia. De hecho, embriones de 15-16 días, de vacas que estaban enfermas tenían menor desarrollo y secretaban menos interferón-T en el lumen uterino en comparación con aquellos de vacas sanas, lo que sugiere deterioro de la señalización para el reconocimiento materno de la preñez y el establecimiento de la comunicación (*cross-talk*) entre el conceptus y el endometrio para el establecimiento de la preñez. No sólo eso, los conceptus tenían una regulación en más de los genes relacionados con la inflamación y las enfermedades inmunológicas que implican que las células del

conceptus de las vacas enfermas tienen vías tipo-inflamatorias reguladas en más, lo que podría favorecer la interrupción de la preñez. Curiosamente, no sólo la enfermedad deterioró al embrión y el desarrollo embrionario, también afectó negativamente la preñez por transferencia de embriones, lo que sugiere que el impacto de las enfermedades va más allá de sus posibles efectos sobre el folículo en desarrollo, el ovocito, y los primeros días del desarrollo embrionario <sup>(18)</sup>.

## Metabolismo del calcio y el riesgo de enfermedades uterinas y la fertilidad en el periparto

Las concentraciones sanguíneas de Ca total y Ca ionizado (iCa) son críticas para mantener las funciones celulares normales, tales como la contractilidad del músculo, la transmisión de los impulsos nerviosos y la función inmune. En el inicio de la lactancia, muchas vacas lecheras sufren un corto período de reducción en iCa en la sangre que parece fisiológica, aunque, si es pronunciada o extendida por unos pocos días, puede deprimir la función inmune y aumentar el riesgo de enfermedades <sup>(11)</sup>. La razón de la disminución



Servicio técnico con estándares de fábrica. Confiabilidad, Calidad y Durabilidad Japonesas.

**Ecógrafos Veterinarios**  
**Ecógrafos veterinarios HONDA - 100% Japanese**



**HS101V**



**HS1600V**



**Celebramos 10 años junto a HONDA ofreciendo bonificaciones y planes especiales de pago en todos nuestros equipos**








**TRASDUCTORES COMPATIBLES**  
 Calidad de Carne 18 cm,  
 CPU, Microconvexa,  
 Convexa, Lineal Repro,  
 Lineales externos.

[www.imgadvantage.com.ar](http://www.imgadvantage.com.ar) - [info@imgadvantage.com.ar](mailto:info@imgadvantage.com.ar) - 011 4751.5920

de iCa en sangre está vinculada principalmente con los cambios en la reserva mamaria de Ca con calostrogénesis durante los últimos días de la gestación y, en definitiva, con la secreción de calostro después del ordeño <sup>(7)</sup>. El paso del Ca de la reserva en sangre a la glándula mamaria induce un cambio en los requerimientos de este mineral, que a menudo no es solucionado rápidamente por los mecanismos homeostáticos, lo que provoca hipocalcemia. Por lo tanto, no es sorprendente que algunas vacas desarrollen síntomas clínicos de hipocalcemia, la cual también se conoce con el nombre de 'fiebre de la leche'. Las encuestas realizadas en los EE.UU. indican que el 25, 41, 49, 51, 54, y 42% de las vacas sufren hipocalcemia (Ca total <8,0 mg/dl) desde su primera a su sexta lactancia durante las primeras 48 horas después del parto <sup>(15)</sup>, y el 5% de las vacas todavía son diagnosticadas con 'fiebre de la leche'. El impacto de la 'fiebre de la leche' en la salud de las vacas lecheras es muy llamativo, ya que puede resultar en vacas caídas y la muerte si no se trata. Sin embargo, caídas más leves en las concentraciones de Ca en suero a menudo no se diagnostican y pueden tener un efecto negativo pronunciado sobre la salud después del parto y la fertilidad. Martínez y col. <sup>(11)</sup> observaron que en las vacas con niveles de Ca en suero <8,59 mg/dl durante al menos 1 de los 3 primeros días después del parto se redujo las actividades fagocitarias y destructivas de patógenos de los neutrófilos *in vitro*, aumentó el riesgo de desarrollar fiebre (razón de riesgo ajustada [RR] = 2,4; 95% con un intervalo de confianza [CI] = 1,2-5,0) y metritis (RR ajustado = 3,2; IC del 95% = 1,5-7,0). Debido a este tipo de respuestas, el riesgo de diagnóstico de metritis puerperal, que es un forma de presentación clínica más grave de metritis, aumentó 11,5 veces (RR ajustada = 11,5; IC del 95% = 1,6-83,6). Se sabe que el Ca juega un papel clave en el control de la activación de las células inmunes. El Ca ionizado es un importante segundo mensajero en la transducción de señal celular y los cambios en las concentraciones intracelulares de iCa se utilizan para activar los sistemas celulares, pero también para inducir la muerte celular. Las vacas con retención de membranas fetales tenían alterada su función celular inmune <sup>(8)</sup>, y la relación entre la hipocalcemia y un mayor riesgo de placenta retenida parece estar asociada

con la disponibilidad de iCa <sup>(9)</sup>. Sin embargo, la fiebre de la leche afecta a sólo el 5% de las vacas lecheras en los EE.UU. Un problema más importante es la hipocalcemia no seguida de los signos clínicos típicos de la fiebre de la leche, también llamada hipocalcemia subclínica.

Un trabajo reciente de nuestro grupo <sup>(12)</sup> mostró que vacas secas en las que se indujo hipocalcemia subclínica (ICA <1,0 mM) por un período de 24 h se comprometió la función inmune innata. Este estado inmunosupresor duró incluso después que los niveles de iCa en sangre habían vuelto a la normalidad, lo que sugiere que la hipocalcemia tiene efectos duraderos sobre la función inmune. Además, las vacas en las que se indujo la hipocalcemia subclínica sufrieron depresión del apetito, una mayor movilización de los lípidos, y la liberación de insulina alterada. En conjunto, estos resultados señalan la importancia de mantener normales las concentraciones de Ca en sangre para evitar un mayor agravamiento del balance negativo de nutrientes, la disminución de la función inmune, y un mayor riesgo de enfermedades. También se detectan las consecuencias de la hipocalcemia cuando se evalúa la fertilidad. Las vacas que desarrollaron hipocalcemia subclínica sufrieron una reducción de la tasa de preñez, medida por análisis de supervivencia (Figura 1; <sup>11</sup>), en parte debido a que la reducción en las concentraciones de Ca en suero inmediatamente antes o después del parto está vinculada con un menor porcentaje de preñez a la primera IA en vacas lecheras en lactancia <sup>(3)</sup>. Las vacas con hipocalcemia subclínica quedaron preñadas 15 días más tarde que compañeras de rodeo con niveles normales de Ca <sup>(11)</sup>. Por lo tanto, es lógico pensar que la mejora de las concentraciones séricas de Ca durante la lactancia temprana podría beneficiar la salud subsiguiente y la reproducción. Uno de los métodos más eficaces para reducir el riesgo de hipocalcemia es mediante la alteración de la composición mineral de la dieta preparto para manipular la diferencia dietética catión-anión (DCAD; <sup>7</sup>). La reducción de la diferencia dietética catión-anión mediante la administración en la dieta con sales que contienen aniones fuertes disminuye el pH de la sangre y mejora la afinidad por la hormona paratiroidea (PTH) para el receptor PTH presente en las células de los huesos, los intestinos y los riñones <sup>(7)</sup>. La



S.R.L.  
**PRODUCTOS**  
AGROGANADEROS



especialistas en  
**REPRODUCCIÓN ANIMAL**  
con más de 15 años de experiencia



contamos con productos de las más prestigiosas marcas  
recomendados por profesionales, veterinarios, criadores  
e investigadores a nivel mundial.

**GUZMAN SRL**

**30 años ayudando al cuidado  
de la salud animal!**

*Representante directo en Argentina  
Soporte técnico especializado*



IMAGO

mindray



CHISON



BoviScan  
veterinary ultrasound technology

**Ecógrafos y  
Analizadores veterinarios**

**GUZMAN SRL**

Tel: (011) 5263 2083

ventas@guzmansrl.com.ar / www.guzmansrl.com.ar

www.facebook.com/guzman.srl

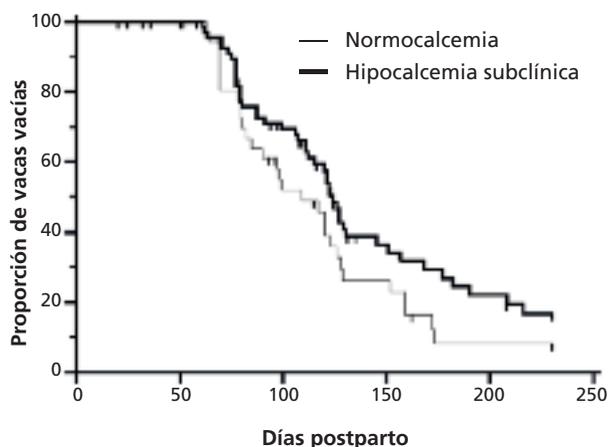
**PRODUCTOS AGROGANADEROS S.R.L.**

Planes 629 - Capital Federal

Tel/Fax: (011) 4983 2979 / Tel: (011) 4982 5411

pagroganaderos@speedy.com.ar / www.pro-agroganaderos.com.ar

manipulación de la diferencia dietética catión-anión sola no elimina completamente la hipocalcemia clínica y subclínica en ganado vacuno lechero, lo que sugiere que deben desarrollarse estrategias complementarias para lograr mayor progreso.



**Figura 1.** Tiempo hasta la preñez de acuerdo a los niveles de Ca. Las vacas con normocalcemia tendrían a una mayor tasa de preñez ( $P= 0,06$ ) (razón de riesgo ajustada = 1,61; IC del 95% = 0,97 a 2,65) y menos días sin preñez (vaca abierta) (109 d; IC del 95% = 82 a 126), en comparación con las vacas que desarrollaron hipocalcemia subclínica (124 d; IC del 95% = 111-145). Adaptado de Martínez y col. 2012).

## Conclusiones

La salud metabólica durante el período periparto es crítica para la reanudación adecuada de la ciclicidad y el establecimiento y mantenimiento de la preñez en el ganado. Las vacas que experimentan problemas peripartales demoran en volver a ovular, tienen menos preñeces por IA, y sufren mayor número de pérdidas de preñez. Se observa una reducción en la preñez incluso cuando las vacas reciben un embrión por transferencia, lo que sugiere que los efectos sobre la fertilidad están relacionados con componentes del ovario y del útero. Los embriones y conceptos de las vacas que tenían enfermedad tienen alteraciones morfológicas y funcionales que proporcionan un marco para algunos de los mecanismos por medio de los cuales las enfermedades deprimen la fertilidad en las vacas lecheras. Sin embargo, los efectos de las enfermedades son numerosos y abarcan cambios en el comportamiento y el apetito, particionamiento de los nutrientes, alteración de la funcionalidad de los tejidos, entre otros. Una de las enfermedades peripartales que aumenta el riesgo de otros problemas y perjudica la reproducción es la hipocal-

**Línea Reproductiva**

**CALIER**

**Pluselar 1,2g**  
**Pluselar 0,6g**  
dispositivo intravaginal

**Decomoton**  
carbetocho

**pluset** FSH-LH

**Pluserelina**  
buserelina acetato

**Benzoato de estradiol**

**Cipionato de estradiol**

**Veteglan**  
d-cliopresteral

WWW.CALIER.COM.AR - WWW.CALIER.NET

cemia. Debido a que nuestra comprensión de las enfermedades mismas y cómo afectan la fertilidad todavía es superficial, las soluciones para esos problemas siguen siendo difíciles de lograr. Por cierto mejorar el metabolismo del Ca en la lactancia temprana, reducir la pérdida de la condición corporal, y mantener la salud metabólica son fundamentales para la reproducción adecuada en las vacas lecheras.

## Bibliografía

1. Bromfield, J.J., J.E.P. Santos, J. Block, R.S. Williams, and I.M. Sheldon. 2015. Physiology and Endocrinology Symposium. Uterine infection: Linking infection and innate immunity with infertility in the high-producing dairy cow. *J. Anim. Sci.* 93:2021-2033.
2. Burciaga-Robles, L.O. 2009. Effects of bovine respiratory disease on immune response, animal performance, nitrogen balance, and blood and nutrient flux across the portal drained viscera in beef steers. PhD dissertation, Department of Animal Sciences, Oklahoma State University, Stillwater, OK.
3. Chapinal, N., Carson, M.E., LeBlanc, S.J., Leslie, K.E., Godden, S., Capel, M., Santos, J.E., Overton, M.W., Duffield, T.F. 2012. The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance. *J Dairy Sci*, 95:1301-1309.
4. Colditz, I.G. 2002. Effects of the immune system on metabolism: implication for production and disease resistance in livestock. *Livest. Prod. Sci.* 75:257-268.
5. Cupps, P.T. 1973. Uterine changes associated with impaired fertility in the dairy cow. *J. Dairy Sci.* 56:878-884.
6. Gifford, C.A., Holland, B.P., Mills, R.L., Maxwell, C.L., Farney, J.K., Terrill, S.J., Step, D.L., Richards, C.J., Burciaga Robles, L.O., Krehbie, C.R. 2012. Growth and development symposium: impacts of inflammation on cattle growth and carcass merit. *J AnimSci*, 90:1438-1451.
7. Goff, J.P. 2004. Macromineral disorders of the transition cow. *Vet Clin Food Anim*, 20:471-494.
8. Kimura, K., Goff, J.P., Kehrl, M.E.Jr, Reinhardt, T.A. 2002. Decreased neutrophil function as a cause of retained placenta in dairy cattle. *J Dairy Sci*, 85:544-550.
9. Kimura, K., Reinhardt, T.A., Goff, J.P. 2006. Parturition and hypocalcemia blunts calcium signals in immune cells of dairy cattle. *J Dairy Sci*, 89:2588-2595.
10. Klasing, K. C., and C. C. Calvert. 1999. The care and feeding of an immune system: an analysis of lysine needs. Pages 253-264 Proc. 8th International Symposium on Protein Metabolism and Nutrition, Aberdeen, Scotland; Ed. G.E. Lobley, A. White, and J.C. Macrae, Wageningen Academic Publishers.
11. Martinez, N., Risco, C.A., Lima, F.S., Bisinotto, R.S., Greco, L.F., Ribeiro, E.S., Maunsell, F., Galvão, K.N., Santos, J.E.P. 2012. Evaluation of periparturient calcium status, energetic profile and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *J DairySci*, 95:7158-7172.
12. Martinez, N., Sinedino, L.D.P., Bisinotto, R.S., Ribeiro, E.S., Gomes, G.C., Lima, F.S., Greco, L.F., Risco, C.A., Galvão, K.N., Taylor-Rodriguez, D., Driver, J.P., Thatcher, W.W., Santos, J.E.P. 2014. Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function in dairy cows. *J Dairy Sci*, 97:874-887.
13. National Research Council. 2001. Nutrient Requirement of Dairy Cattle. 7th ed. Washington, DC: National Academy of Science.
14. Pinedo, P., Santos, J., et al. 2015. Early lactation disease incidence in Holstein cows across multiple US regions. *J. Dairy Sci.* 98 (Suppl.1) abstr.
15. Reinhardt, T.A., Lippolis, J.D., McCluskey, B.J., Goff, J.P., Horst, R.L. 2011. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *Vet J*, 188:122-124.
16. Ribeiro, E.S., Galvão, K., Thatcher, W.W., Santos, J.E.P. 2012. Economic aspects of applying reproductive technologies to dairy herds. *AnimReprod*, 9:370-387.
17. Ribeiro, E.S., Lima, F.S., Greco, L.F., Bisinotto, R.S., Monteiro, A.P., Favoreto, M., Ayres, H., Marsola, R.S., Martinez, N., Thatcher, W.W., Santos, J.E.P. 2013. Prevalence of periparturient diseases and effects on fertility of seasonally calving grazing dairy cows supplemented with concentrates. *J Dairy Sci*, 96:5682-5697. }
18. Ribeiro, E.S. 2015b. Molecular features in reproductive biology associated with fertility in lactating dairy cows. PhD Dissertation. Department of Animal Sciences, University of Florida.
19. Santos, J.E.P., Bisinotto, R.S., Ribeiro, E.S., Lima, F.S., Greco, L.F., Staples, C.R., Thatcher, W.W. 2010. Applying nutrition and physiology to improve reproduction in dairy cattle. *SocReprodFertilSuppl*, 67:387-403.