

ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Alteraciones digestivas y recomendaciones nutricionales en lechones de bajo peso al nacimiento

### Digestive alterations and nutritional recommendations in low birth weight piglets

Jimmy Quisirumbay-Gaibor<sup>1,2,3</sup>, Carlos Vílchez Perales<sup>2</sup>

#### RESUMEN

La intensa selección genética realizada en las cerdas en las últimas décadas ha generado una cerda hiperprolífica con mayor número de lechones al nacimiento y mayor proporción de aquellos con pesos inferiores a 1 kg, denominados lechones de bajo peso al nacimiento (LBPN). Los LBPN padecen de alteraciones morfofisiológicas gastrointestinales, que les genera una menor capacidad digestiva para poder aprovechar de manera eficiente los nutrientes de la dieta, afectando su desempeño productivo y supervivencia. Esto ha desencadenado una serie de trabajos de investigación para encontrar alternativas nutricionales y alimenticias que permitan a este tipo de lechones alcanzar mejores parámetros productivos. El objetivo de este documento fue reunir información sobre las alteraciones digestivas más importantes en LBPN y las opciones nutricionales para mejorar su supervivencia y desempeño productivo.

**Palabras clave:** alimentación; nutrición; monogástricos; cerdos; aparato digestivo

#### ABSTRACT

The intense genetic selection carried out in sows in the last decades has generated a hyperprolific sow with greater litter sizes and a greater proportion of piglets with weight lower than 1 kg, called low birth weight piglets (LBWP). The LBWP suffer from gastrointestinal morphophysiological alterations, which generates a lower digestive capacity in order to efficiently take advantage of the nutrients of the diet, affecting their

<sup>1</sup> Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Central del Ecuador, Ecuador

<sup>2</sup> Facultad de Zootecnia, Universidad Nacional Agraria La Molina, Lima, Perú

<sup>3</sup> E-mail: [jrquisirumbay@uce.edu.ec](mailto:jrquisirumbay@uce.edu.ec)

Recibido: 17 de agosto de 2018

Aceptado para publicación: 28 de marzo de 2019

productive performance and survival. This has triggered a series of research to find nutritional and feeding alternatives that allow this type of piglets to achieve better productive parameters. The objective of this document was to gather information about the most important digestive alterations in LBWP and the nutritional options to improve their survival and productive performance.

**Key words:** feeding; nutrition; monogastric; pig; digestive system

## INTRODUCCIÓN

La intensa selección genética realizada en la cerda en las últimas décadas ha desencadenado la aparición de camadas de lechones más numerosas, pero de menor peso al nacimiento (Milligan *et al.*, 2002; Quiniou *et al.*, 2002; Quesnel *et al.*, 2008; Martineau y Badouard, 2009; Campos *et al.*, 2012). Los lechones con bajo peso al nacimiento presentan un menor grado de vitalidad en comparación con sus hermanos de camada de peso normal (Herpin *et al.*, 1996; Tuchscherer *et al.*, 2000). Por otro lado, el peso vivo al nacimiento en los lechones está correlacionado con la tasa de crecimiento al destete (Dwyer *et al.*, 1993; Gondret *et al.*, 2005).

El síndrome de crecimiento intrauterino retardado (IUGR) sería la causa para la ocurrencia de este tipo de lechones (Foxcroft *et al.*, 2006; Wu *et al.*, 2006), debido a la insuficiencia placentaria que genera un deficiente transporte de oxígeno y nutrientes a los fetos (Soothill *et al.*, 1992). En humanos por ejemplo, los recién nacidos con bajo peso al nacimiento son aquellos cuyo peso está en el décimo percentil o es menor al valor de la media menos dos desviaciones estándar (Cooper, 1975), mientras que los lechones de bajo peso al nacimiento (LBPN) son aquellos cuyo peso es inferior a 1 kg o está por debajo del cuartil inferior del peso de la camada (Michiels *et al.*, 2013). Los lechones que padecen IUGR presentan una serie de alteraciones en la morfofisiología del tracto gastrointestinal que se considera como la causa del menor desempeño productivo (Wang *et al.*, 2005) al

afectarse la capacidad digestiva y de absorción de nutrientes (Yang *et al.*, 2012). El objetivo de este documento fue reunir información sobre las alteraciones digestivas más importantes en lechones de bajo peso al nacimiento y las opciones nutricionales para mejorar su supervivencia y desempeño productivo.

## ALTERACIONES DIGESTIVAS

Diversos tipos de alteraciones han sido reportadas en lechones que han padecido de IUGR; entre ellas el menor peso del tracto gastrointestinal y la reducción del tamaño del páncreas, en ambos casos por reducción del número y tamaño de células (Xu *et al.*, 1994). Wang *et al.* (2005) encontraron diferencias estadísticas en el peso del estómago, intestino delgado, colon, hígado, bazo y páncreas (Cuadro 1) en LBPN en comparación con lechones de peso normal al nacimiento (LPNN) entre las 2 y 4 primeras horas de nacidos.

Michiels *et al.* (2013) señala la existencia de un retraso posdestete en la maduración de los órganos digestivos evaluando lechones entre el día 18 y 28 posterior al destete, siendo el destete a los 27 días de edad (Cuadro 1). Para este estudio, los autores consideraron como LBPN a aquellos cuyo peso fue inferior a 1 kg al momento del nacimiento o se encontraba por debajo del cuartil inferior del peso de la camada. El retraso en los órganos digestivos está asociado a una menor circulación del factor de crecimiento similar a la insulina tipo-1 (IGF-1), así como

Cuadro 1. Características de los órganos digestivos entre lechones de peso normal al nacimiento (LPNN) versus lechones de bajo peso al nacimiento (LBPN)

Variable	2-4 horas de nacidos (Wang <i>et al.</i> , 2005)		18-28 días posdestete (Michiels <i>et al.</i> , 2013)	
	LPNN	LBPN	LPNN	LBPN
Estómago				
Peso (g)	4.98	3.18**	105	85*
Intestino delgado				
Longitud total (m)	2.44	1.73*	10.3	9.5*
Peso (g)	25.55	14.18**	469	376*
Ciego				
Peso (g)	-	-	32	24*
Colon				
Peso (g)	7.51	3.91*	-	-
Longitud total (m)	0.69	0.5*	-	-
Hígado				
Peso (g)	26.62	17.16**	305	252*
Bazo				
Peso (g)	1.37	0.78**	24	21
Páncreas				
Peso (g)	1.26	0.75*	-	-

\* Diferencia significativa ( $p < 0.05$ ); \*\* Diferencia altamente significativa ( $p < 0.01$ )

a una menor presencia de receptores para este factor y no se encuentra asociado al proceso de transición en sí que ocurre durante el destete.

En los LBPN existe menor peso y longitud intestinal, ileal y colónica, menor tamaño de vellosidades intestinales (relacionado a una alteración en la homeostasis: proliferación-apoptosis celular) y mayor conteo de bacterias adheridas a la mucosa ileal y colónica en los primeros cinco días de nacidos (D'Inca *et al.*, 2010). Adicionalmente existe una menor superficie de contacto en las vellosidades a nivel del duodeno, yeyuno e íleon (Figura 1) (Dong *et al.*, 2014) y menor grosor de la submucosa y túnica muscular (Michiels *et al.*, 2013). Se ha reportado,

además, alteración de las proteínas de la mucosa del intestino delgado relacionadas con la absorción, digestión y transporte de nutrientes, estructura y motilidad celular, metabolismo de carbohidratos, lípidos, aminoácidos, vitaminas y minerales (Wang *et al.*, 2009a,b; Yang *et al.*, 2012; He *et al.*, 2015). Así mismo, destaca la reducción de la expresión de los niveles del ARNm para los receptores de la insulina ( $p=0.17$ ) y hormona del crecimiento ( $p=0.11$ ) en la mucosa intestinal al compararlo frente a los LPNN (Wang *et al.*, 2005), coincidiendo con el estudio de Michiels *et al.* (2013), quienes reportan una reducción en la densidad de los receptores para IGF-1 en la parte proximal del intestino delgado.

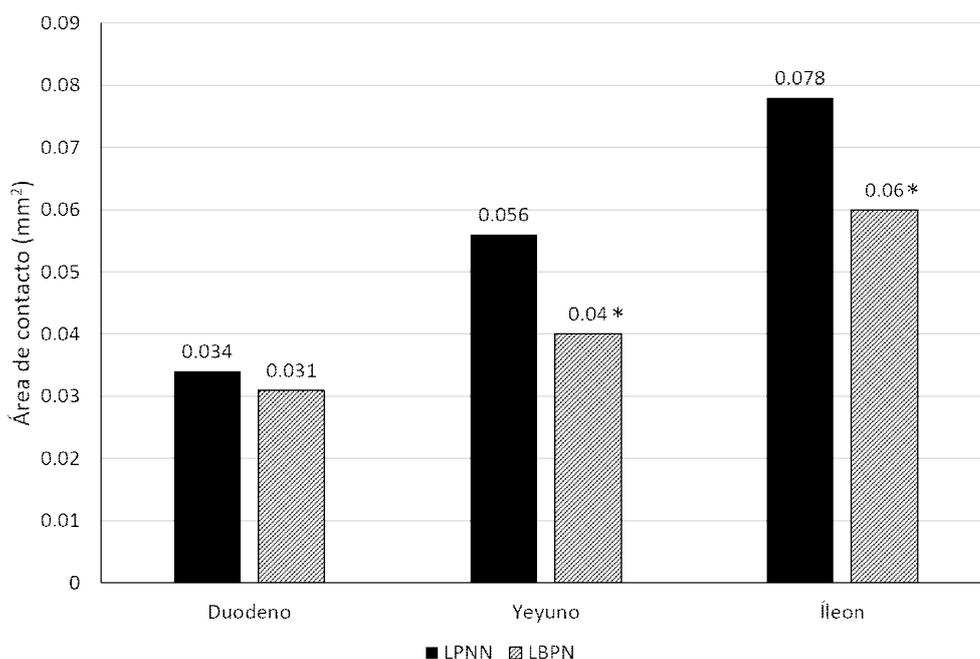


Figura 1. Área de contacto de vellosidad (mm<sup>2</sup>) en tres segmentos del intestino en las 2-4 primeras horas de nacidos de lechones de peso normal al nacimiento (LPNN) y de lechones de bajo peso al nacimiento (LBPN). \* *Diferencia significativa (p < 0.05)*

Cuadro 2. Peso vivo y ganancia diaria de peso en lechones de peso normal al nacimiento (LPNN) y lechones de bajo peso al nacimiento (LBPN) que recibieron solución salina o factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) durante 7 días (Modificado de Schoknecht *et al.*, 1997)

	LPNN		LBPN		DEA
	Solución salina	IGF-I	Solución salina	IGF-I	
Peso corporal (kg)	3.14	3.20	2.63	2.73	0.33
Ganancia diaria de peso (g/d)	170	194	155	171	21

DEA: Desviación estándar acumulada

## RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

### Factor de Crecimiento Insulínico Tipo I (IGF-I)

En niños, las tasas bajas de crecimiento están relacionados con bajos niveles circulantes de IGF-I (Thieriot-Prevost *et al.*, 1988).

Los LBPN presentan niveles bajos de IGF-I al día 3 de edad frente a los lechones del grupo control (12.9±1.3 vs 20.4±2.5 ng/ml, respectivamente, p=0.01). El uso de IGF-I en dosis de 4 µg/h desde el día 3 al 10 de edad a través de una infusión en estos lechones incrementaba significativamente la concentración de IGF-I circulante, la tasa de crecimiento y el depósito de proteína y grasa fren-

Cuadro 3. Rendimiento productivo de lechones de bajo peso al nacimiento (LBPN) alimentados con fórmulas con dos niveles de proteína (Modificado de Jamin *et al.*, 2011)

	Nivel normal de proteína	Nivel alto de proteína	Nivel alto de proteína + amoxicilina
Peso vivo en kg (28 días de edad)	5.48 <sup>ab</sup>	4.85 <sup>b</sup>	6.20 <sup>a</sup>
Ganancia diaria de peso (g/día/kg de peso corporal)	148.6 <sup>ab</sup>	127.4 <sup>a</sup>	181.5 <sup>b</sup>
Conversión alimenticia (g de alimento/g de peso metabólico)	0.042 <sup>ab</sup>	0.040 <sup>a</sup>	0.046 <sup>b</sup>

Medias con diferente literal dentro de una misma fila indican diferencia significativa ( $p < 0.05$ )

te al grupo control, sin que se haya encontrado alteraciones en los niveles de insulina, glucosa, IGF II u hormonas tiroideas. El peso vivo llegó a ser similar entre los LBPN y LPNN (Schoknecht *et al.*, 1997) (Cuadro 2).

#### Sustituto lácteo hiperproteico y amoxicilina

Existe un efecto anabólico en animales jóvenes con peso normal al nacimiento cuando consumen fórmulas con alto contenido de proteína. Este resultado se atribuye al efecto estimulante de los aminoácidos que favorecen la síntesis proteica en músculo e hígado (Frank *et al.*, 2005). Esta propiedad se ha utilizado también con la finalidad de alcanzar el crecimiento compensatorio en neonatos con bajo peso al nacimiento (Embleton y Cooke, 2005; Thureen y Heird, 2005). La alimentación de LBPN con alto contenido de proteína acompañado de la suplementación de amoxicilina produce un aumento en la tasa de crecimiento, junto a una menor conversión alimenticia y reducción de la tasa de síntesis proteica en el intestino delgado, músculo y carcasa (Jamin *et al.*, 2011).

En el Cuadro 3 se puede apreciar que LBPN alimentados con dietas altas en proteína (77 g/l) más amoxicilina (50 mg/kg/día) durante la primera semana de vida aumentan la tasa de crecimiento entre el día 2 y 28 de edad (destete al segundo día de edad) en comparación con lechones que consumieron la fórmula láctea con un nivel normal de proteína (51.4 g/l), (similar a la leche de la cerda). Por otro lado, no se obtuvieron los mismos resultados cuando los lechones consumieron la fórmula que incluía alta proteína pero sin antibiótico, pues se presentó cuadros de diarrea entre el día 7 y 15 de edad (Jamin *et al.*, 2011).

En otro estudio con LBPN ( $0.90 \pm 0.02$  kg de PV) se encontró que aquellos que consumieron fórmula láctea con mayor concentración de proteína (20 g/kg PV<sup>0.75</sup>/día) entre el día 2 y 28 de edad (destete día 2 de edad) presentaron una mayor concentración de bacterias ileales al día 7; además, presentaron una mayor permeabilidad en el intestino delgado y grueso frente al grupo control que recibió un nivel normal de proteína (14.1 g/kg PV<sup>0.75</sup>/día). Así mismo, se encontró una dife-

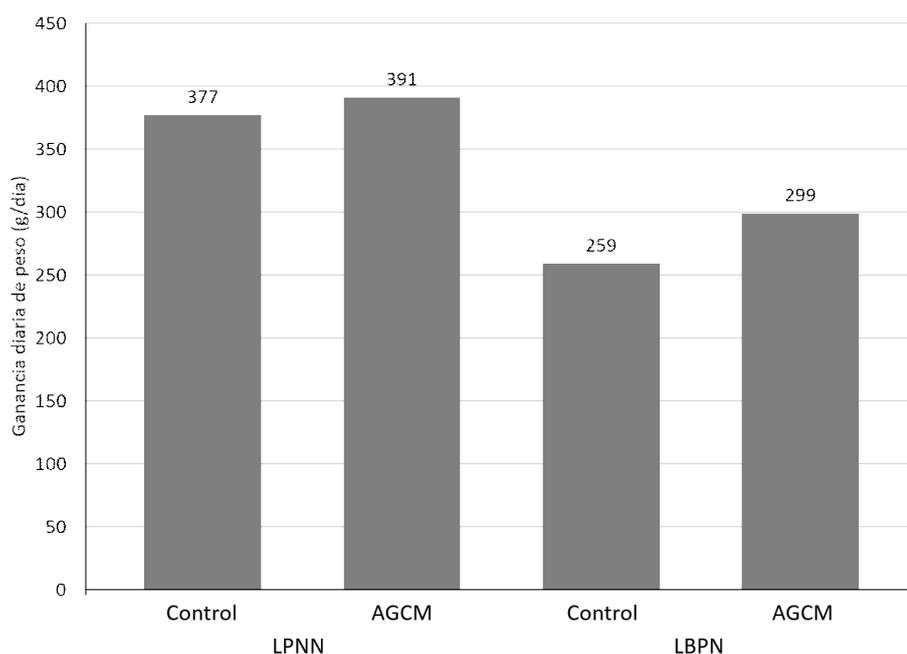


Figura 2. Ganancia diaria de peso (g/día) (28-49 días de edad) en lechones de peso normal al nacimiento (LPNN) y lechones de bajo peso al nacimiento (LBPN) suplementados con o sin ácidos grasos de cadena media (AGCM) (Zhang *et al.*, 2014)

rencia significativa ( $p=0.02$ ) en la ganancia diaria de peso a favor del grupo alto en proteína ( $188\pm 10$  g/día/kg de peso al nacimiento) frente al grupo control ( $158\pm 10$  g/día/kg de peso al nacimiento) durante todo el periodo experimental (Chatelais *et al.*, 2011).

### Ácido Fólico

La capacidad antioxidante hepática y la función mitocondrial están afectadas en individuos que padecen del síndrome de crecimiento intrauterino retardado, lo que les genera estrés oxidativo (Park *et al.*, 2003). La suplementación en la dieta de ácido fólico en lechones (5 mg/kg de alimento) entre el día 14 y 35 de edad previene el efecto perjudicial del IUGR sobre la función antioxidante. Se ha observado una reducción en la formación de grupos carbonilos en las proteínas ( $p<0.05$ ) y disminución en la concentración de malondialdehído (MDA) en el hígado; así como un aumento en la concentración de

ácido fólico en plasma e incremento de la actividad de glutatión peroxidasa (GPx) en hígado ( $p<0.05$ ) frente a LBPN que no recibieron la suplementación de ácido fólico (Liu *et al.*, 2012). Además, se encontraron niveles menores del pro-oxidante homocisteína, favoreciendo la actividad antioxidante, tal y como fue reportado por Huang *et al.* (2004) y Handy *et al.* (2005). Es importante mencionar que la administración de ácido fólico no mejoró el desempeño productivo en LBPN en el estudio de Liu *et al.* (2012).

### Ácidos Grasos de Cadena Media (AGCM)

La administración de AGCM a una concentración de 4% en el alimento durante 28 días posteriores al destete (día 21 de edad) atenúa el daño oxidativo en hígado al incrementar de manera significativa ( $p<0.05$ ) la proporción glutatión reducido : glutatión oxidado. Independientemente del peso al naci-

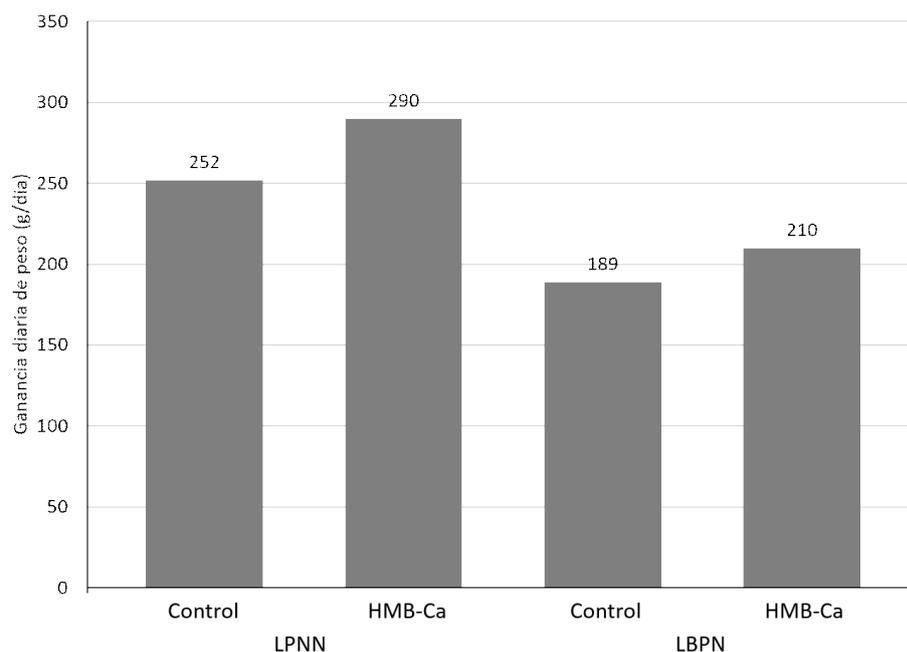


Figura 3. Ganancia diaria de peso (g/día) (7-28 días de edad) en lechones de peso normal al nacimiento (LPNN) y lechones de bajo peso al nacimiento (LBPN) suplementados con o sin  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato cálcico (HMB-Ca) (Wan *et al.*, 2016)

miento, la suplementación de AGCM disminuye las concentraciones de MDA en hígado y los niveles de apoptosis y necrosis en hepatocitos ( $p < 0.05$ ) (Zhang *et al.*, 2014). Así mismo, se obtuvo una mayor ganancia diaria de peso (299 g/día vs 259 g/día) y eficiencia de alimentación (ganancia diaria de peso dividido para el consumo diario de alimento) (0.67 vs 0.62) en LBPN que consumieron AGCM en las primeras cuatro semanas posteriores al destete vs LBPN del grupo control (sin consumo de AGCM) (Figura 2); sin embargo, estos valores fueron inferiores a los alcanzados por los LPNN, tanto del grupo control como los tratados con AGCM (Zhang *et al.*, 2014). Esta información coincide con los resultados encontrados por Dove *et al.* (1993), quienes reportaron los efectos benéficos de los AGCM en la dieta al conseguir mayor ganancia de peso corporal y mejor conversión alimenticia en las primeras dos semanas posdestete.

### Tributirina (TB)

Los individuos que han padecido de IUGR presentan resistencia a la insulina, disfunción lipídica e hígado graso, alterándose, por lo tanto, el metabolismo de lípidos, glúcidos y aminoácidos (Magee *et al.*, 2008; Lim *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2013). La tributirina (o butirina) es un triglicérido con tres moléculas de butirato los cuales pueden actuar como ácidos grasos de cadena corta (Edelman *et al.*, 2003). La suplementación de tributirina al 0.1% a través de una dieta láctea del día 7 al 21 de edad disminuye la resistencia a la insulina ( $p < 0.05$ ) y promueve un metabolismo lipídico normal en LBPN al incrementar la actividad de las enzimas lipasa hepática, lipasa lipoproteica y lipasa total ( $p < 0.05$ ), mejorando de esta manera la eficiencia metabólica en este tipo de lechones. Además, la TB incrementa los niveles de glucógeno hepático en LBPN (He *et al.*, 2015).

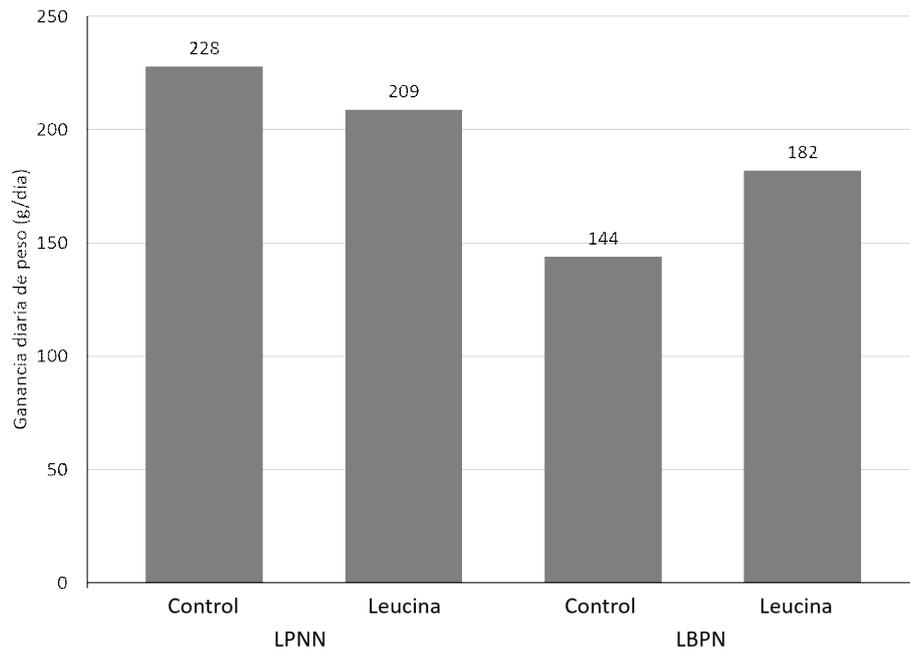


Figura 4. Ganancia diaria de peso (g/día) (14-35 días de edad) en lechones de peso normal al nacimiento (LPNN) y lechones de bajo peso al nacimiento (LBPN) suplementados con o sin leucina (Xu *et al.*, 2016)

De igual manera, la suplementación de TB al 0.1% aumenta el área de contacto de las vellosidades intestinales, mejora la actividad de las enzimas intestinales y la producción de IgG en LBPN entre el día 7 al 21 de edad (destete a los siete días) (Dong *et al.*, 2016). Así mismo, en cerdas gestantes se ha encontrado que la suplementación de TB al 0.3% incrementa la ganancia diaria de peso de los lechones destetados (Lu *et al.*, 2012).

### **$\beta$ -Hidroxi- $\beta$ -Metilbutirato Cálcico (HMB-Ca) y Leucina**

Los neonatos con IUGR presentan alteraciones del crecimiento y un desarrollo defectuoso de las fibras musculares (Rehfeldt y Kuhn, 2006; Yates *et al.*, 2012). Existe una reducción en el número de fibras musculares secundarias y totales, lo que desencadena una reducción de la masa muscular y provoca un retraso de la maduración del músculo esque-

lético (Alvarenga *et al.*, 2013; Pardo *et al.*, 2013).

El  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato es un metabolito derivado de la leucina y estimula la síntesis de proteína en el músculo esquelético a través de la activación de la vía de señalización de la rapamicina (mTOR) (Anthony *et al.*, 2000; Boutry *et al.*, 2013; Wheatley *et al.*, 2013) e incrementa la actividad mitótica de las células satélite del músculo (Moore *et al.*, 2005). La suplementación de HMB-Ca a una dosis de 800 mg/kg de alimento en LBPN entre el día 7 y 28 de edad genera un aumento del peso neto (4.41 kg vs 3.96 kg) y de la ganancia diaria de peso (210 g/d vs 189 g/d) frente al grupo control (Wan *et al.*, 2016) (Figura 3). HMB-Ca favorece la maduración y el crecimiento del músculo esquelético al acelerar el desarrollo de las fibras glucolíticas de contracción rápida, y aumenta los valores del factor de crecimiento similar a la insulina

tipo 1 (Wan *et al.*, 2016). Nissen *et al.* (1994) encontraron que el suplemento de HMB-Ca en cerdas gestantes (desde el día 108 de gestación al 21 de lactancia) en dosis de 2 g/día aumento el porcentaje de grasa en leche (41%) y el peso de los lechones.

Resultados similares a los descritos con el uso de HMB-Ca se encontraron al utilizar leucina en concentración del 0.35% en la dieta de LBPV vs LPNV entre los días 14 y 35 de edad (Figura 4) (Xu *et al.*, 2016). Los LBPV que recibieron leucina mostraron mayores consumos diarios de alimento (285±33 g/d) que los LBPV control (242±14 g/d). La administración de leucina está asociada a un incremento de la fosforilación en la vía de señalización mTOR y a una reducción de la atrofia muscular (Xu *et al.*, 2016).

## CONCLUSIONES

No se ha llegado a demostrar que los lechones de bajo peso al nacimiento puedan alcanzar el comportamiento productivo de lechones de peso normal al nacimiento; sin embargo, se ha demostrado que interviniendo a través de alimentación y nutrición se pueden mejorar los resultados productivos de los LBPV.

## LITERATURA CITADA

1. **Alvarenga AL, Chiarini-Garcia H, Cardeal PC, Moreira LP, Foxcroft GR, Fontes DO, Almeida FR. 2013.** Intrauterine growth retardation affects birthweight and postnatal development in pigs, impairing muscle accretion, duodenal mucosa morphology and carcass traits. *Reprod Fert Develop* 25: 387-395. doi: 10.1071/RD12021
2. **Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, Vary TC, Jefferson LS. 2000.** Orally administered leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of postabsorptive rats in association with increased eIF4F formation. *J Nutr* 130: 139-145. doi: 10.1093/jn/130.2.139
3. **Boutry C, El-Kadi SW, Suryawan A, Wheatley SM, Orellana RA, Kimball SR, Nguyen HV, et al. 2013.** Leucine pulses enhance skeletal muscle protein synthesis during continuous feeding in neonatal pigs. *Am J Physiol-Endoc M* 305: 620-631. doi: 10.1152/ajpendo.00135.2013
4. **Campos PH, Silva BA, Donzele JL, Oliveira RF, Knol EF. 2012.** Effects of sow nutrition during gestation on within-litter birth weight variation: a review. *Animal* 6: 797-806. doi: 10.1017/S1751731111002242
5. **Chatelais L, Jamin A, Gras-Le Guen C, Lallès JP, Le Huërou-Luron I, Boudry G. 2011.** The level of protein in milk formula modifies ileal sensitivity to LPS later in life in a piglet model. *Plos One* 6: e19594. doi: 10.1371/journal.pone.0019594
6. **Cooper JE. 1975.** The use of the pig as an animal model to study problems associated with low birthweight. *Lab Anim* 9: 329-336.
7. **D'Inca R, Kloareg M, Gras-Le Guen C, Le Huërou-Luron I. 2010.** Intrauterine growth restriction modifies the developmental pattern of intestinal structure, transcriptomic profile, and bacterial colonization in neonatal pigs. *J Nutr* 140: 925-931. doi: 10.3945/jn.109.116822
8. **Dong L, Zhong X, Ahmad H, Li W, Wang Y, Zhang L, Wang T. 2014.** Intrauterine growth restriction impairs small intestinal mucosal immunity in neonatal piglets. *J Histochem Cytochem* 62: 510-518. doi: 10.1369/0022155414-532655
9. **Dong L, Zhong X, He J, Zhang L, Bai K, Xu W, Huang X. 2016.** Supplementation of tributyrin improves the growth and intestinal digestive and barrier functions in intrauterine growth-restricted piglets. *Clin Nutr* 35: 399-407. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.002

10. **Dove CR. 1993.** The effect of adding copper and various fat sources to the diets of weanling swine on growth performance and serum fatty acid profiles. *J Anim Sci* 71: 2187-2192. doi: 10.2527/1993.7182187x
11. **Dwyer CM, Fletcher JM, Stickland NC. 1993.** Muscle cellularity and postnatal growth in the pig. *J Anim Sci* 71: 3339-3343. doi: 10.2527/1993.711-23339x
12. **Edelman MJ, Bauer K, Khanwani S, Tait N, Trepel J, Karp J, Van Echo D. 2003.** Clinical and pharmacologic study of tributyrin: an oral butyrate prodrug. *Cancer Chemoth Pharm* 51: 439-444. doi: 10.1007/s00280-003-0580-5
13. **Embleton ND, Cooke RJ. 2005.** Protein requirements in preterm infants: effect of different levels of protein intake on growth and body composition. *Pediatr Res* 58: 855-860. doi: 10.1203/01.PDR.0000182586.46532.7C
14. **Foxcroft GR, Dixon WT, Novak S, Putman CT, Town SC, Vinsky MD. 2006.** The biological basis for prenatal programming of postnatal performance in pigs. *J Anim Sci* 84: 105-112. doi: 10.2527/2006.8413\_supplE105x
15. **Frank JW, Escobar J, Suryawan A, Kimball SR, Nguyen HV, Jefferson LS, Davis TA. 2005.** Protein synthesis and translation initiation factor activation in neonatal pigs fed increasing levels of dietary protein. *J Nutr* 35: 1374-1381. doi: 10.1093/jn/135.6.1374
16. **Gondret F, Lefaucheur L, Louveau I, Lebreton B, Pichodo X, Le Cozler Y. 2005.** Influence of piglet birth weight on postnatal growth performance, tissue lipogenic capacity and muscle histological traits at market weight. *Livest Prod Sci* 93: 137-146. doi: 10.1016/j.livprodsci.-2004.09.009
17. **Handy DE, Zhang Y, Loscalzo J. 2005.** Homocysteine down-regulates cellular glutathione peroxidase (GPx1) by decreasing translation. *J Biol Chem* 280: 15518-15525. doi: 10.1074/jbc.M5014-52200
18. **He J, Dong L, Xu W, Bai K, Lu C, Wu Y, Wang T. 2015.** Dietary tributyrin supplementation attenuates insulin resistance and abnormal lipid metabolism in suckling piglets with intrauterine growth retardation. *Plos One* 10: e0136848. doi: 10.1371/journal.pone.-0136848
19. **Herpin P, Le Dividich J, Hulin JC, Fillaut M, De Marco F, Bertin R. 1996.** Effects of the level of asphyxia during delivery on viability at birth and early postnatal vitality of newborn pigs. *J Anim Sci* 74: 2067-2075. doi: 10.2527/1996.7492067x
20. **Huang RF, Yaong HC, Chen SC, Lu YF. 2004.** *In vitro* folate supplementation alleviates oxidative stress, mitochondria-associated death signalling and apoptosis induced by 7-ketocholesterol. *Brit J Nutr* 92: 887-894. doi: 10.1079/BJN20041259
21. **Jamin A, Séve B, Thibault JN, Floc'h N. 2011.** Accelerated growth rate induced by neonatal high-protein milk formula is not supported by increased tissue protein synthesis in low-birth-weight piglets. *J Nutr Metabolism* 2012: 545341. doi: 10.1155/2012/545341
22. **Lim K, Armitage JA, Stefanidis A, Oldfield BJ, Black MJ. 2011.** IUGR in the absence of postnatal «catch-up» growth leads to improved whole body insulin sensitivity in rat offspring. *Pediatr Res* 70: 339-344. doi: 10.1203/PDR.0b013e31822a65a3
23. **Liu C, Lin G, Wang X, Wang T, Wu G, Li D, Wang J. 2013.** Intrauterine growth restriction alters the hepatic proteome in fetal pigs. *J Nutr Biochem* 24: 954-959. doi: 10.1016/j.jnutbio.-2012.06.016
24. **Liu J, Yao Y, Yu B, Mao X, Huang Z, Chen D. 2012.** Effect of folic acid supplementation on hepatic antioxidant function and mitochondrial-related gene expression in weanling intrauterine growth retarded piglets. *Livest Sci* 146: 123-132. doi: 10.1016/j.livsci.2012.02.027

25. **Lu H, Su S, Ajuwon KM. 2012.** Butyrate supplementation to gestating sows and piglets induces muscle and adipose tissue oxidative genes and improves growth performance. *J Anim Sci* 90: 430-432. doi: 10.2527/jas.53817
26. **Magee TR, Han G, Cherian B, Khorram O, Ross MG, Desai M. 2008.** Down-regulation of transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor in programmed hepatic lipid dysregulation and inflammation in intrauterine growth-restricted offspring. *Am J Obstet Gynecol* 199: 271.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2008.05.022
27. **Martineau GP, Badouard B. 2009.** Managing highly prolific sows. In: Proc London Swine Conference. London.
28. **Michiels J, De Vos M, Missotten J, Oryn A, De Smet S, Van Ginneken C. 2013.** Maturation of digestive function is retarded and plasma antioxidant capacity lowered in fully weaned low birth weight piglets. *Brit J Nutr* 109: 65-75. doi: 10.1017/S0007114512000670
29. **Milligan BN, Fraser D, Kramer DL. 2002.** Within-litter birth weight variation in the domestic pig and its relation to pre-weaning survival, weight gain, and variation in weaning weights. *Livest Prod Sci* 76: 181-191. doi: 10.1016/S0301-6226(02)00012-X
30. **Moore DT, Ferket PR, Mozdziak PE. 2005.** The effect of early nutrition on satellite cell dynamics in the young turkey. *Poultry Sci* 84: 748-756. doi: 10.1093/ps/84.5.748
31. **Nissen S, Faidley TD, Zimmerman DR, Izard R, Fisher CT. 1994.** Colostral milk fat percentage and pig performance are enhanced by feeding the leucine metabolite  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methyl butyrate to sows. *J Anim Sci* 72: 2331-2337. doi: 10.2527/1994.7292331x
32. **Pardo CE, Bérard J, Kreuzer M, Bee G. 2013.** Intrauterine crowding impairs formation and growth of secondary myofibers in pigs. *Animal* 7: 430-438. doi: 10.1017/S1751731112001802
33. **Park KS, Kim SK, Kim MS, Cho EY, Lee JH, Lee KU, Lee HK. 2003.** Fetal and early postnatal protein malnutrition cause long-term changes in rat liver and muscle mitochondria. *J Nutr* 133: 3085-3090. doi: 10.1093/jn/133.10.3085
34. **Quesnel H, Brossard L, Valancogne A, Quiniou N. 2008.** Influence of some sow characteristics on within-litter variation of piglet birth weight. *Animal* 2: 1842-1849. doi: 10.1017/S17517311-0800308X
35. **Quiniou N, Dagorn J, Gaudré D. 2002.** Variation of piglets' birth weight and consequences on subsequent performance. *Livest Prod Sci* 78: 63-70. doi: 10.1016/S0301-6226(02)00181-1
36. **Rehfeldt C, Kuhn G. 2006.** Consequences of birth weight for postnatal growth performance and carcass quality in pigs as related to myogenesis 1. *J Anim Sci* 84: 113-123. doi: 10.2527/2006.8413\_supplE113x
37. **Schoknecht PA, Ebner S, Skottner A, Burrin DG, Davis TA, Ellis K, Pond WG. 1997.** Exogenous insulin-like growth factor-I increases weight gain in intrauterine growth-retarded neonatal pigs. *Pediatr Res* 42: 201-207. doi: 10.1203/00006450-199708000-00012
38. **Soothill RW, Ajayi RA, Nicolaidis KN. 1992.** Fetal biochemistry in growth retardation. *Early Hum Dev* 29: 91-97. doi: 10.1016/0378-3782(92)90062-L
39. **Thieriot-Prevost G, Boccara JF, Francoual C, Badoual J, Job JC. 1988.** Serum insulin-like growth factor 1 and serum growth-promoting activity during the first postnatal year in infants with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 24: 380-383. doi: 10.1203/00006450-198809000-00020
40. **Thureen P, Heird WC. 2005.** Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant. *Pediatr Res* 57: 95-98. doi: 10.1203/01.PDR.-0000160434.69916.34
41. **Tuchscherer M, Puppe B, Tuchscherer A, Tiemann U. 2000.** Early identification of neonates at risk: traits

- of newborn piglets with respect to survival. *Theriogenology* 54: 371-388. doi: 10.1016/S0093-691X(00)00355-1
42. **Wan H, Zhu J, Su G, Liu Y, Hua L, Hu L, Lin Y. 2016.** Dietary supplementation with  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate calcium during the early postnatal period accelerates skeletal muscle fibre growth and maturity in intrauterine growth-retarded and normal-birth-weight piglets. *Brit J Nutr* 115: 1360-1369. doi: 10.1017/S0007114516000465
  43. **Wang T, Huo YJ, Shi F, Xu RJ, Hutz RJ. 2005.** Effects of intrauterine growth retardation on development of the gastrointestinal tract in neonatal pigs. *Neonatology* 88: 66-72. doi: 10.1159/000084645
  44. **Wang X, Ou D, Yin J, Wu G, Wang J. 2009a.** Proteomic analysis reveals altered expression of proteins related to glutathione metabolism and apoptosis in the small intestine of zinc oxide-supplemented piglets. *Amino Acids* 37: 209-218. doi: 10.1007/s00726-009-0242-y
  45. **Wang X, Wu W, Lin G, Li D, Wu G, Wang J. 2009b.** Temporal proteomic analysis reveals continuous impairment of intestinal development in neonatal piglets with intrauterine growth restriction. *J Proteome Res* 9: 924-935. doi: 10.1021/pr900747d
  46. **Wheatley SM, El-Kadi SW, Suryawan A, Boutry C, Orellana RA, Nguyen HV, Davis SR, et al. 2013.** Protein synthesis in skeletal muscle of neonatal pigs is enhanced by administration of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate. *Am J Physiol-Endoc M* 306: 91-99. doi: 10.1152/ajpendo.00500.2013
  47. **Wu G, Bazer FW, Wallace JM, Spencer TE. 2006.** Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. *J Anim Sci* 84: 2316-2337. doi: 10.2527/jas.2006-156
  48. **Xu RJ, Mellor DJ, Birtles MJ, Reynolds GW, Simpson HV. 1994.** Impact of intrauterine growth retardation on the gastrointestinal tract and the pancreas in newborn pigs. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 18: 231-240. doi: 10.1097/00005176-199402000-00018
  49. **Xu W, Bai K, He J, Su W, Dong L, Zhang L, Wang T. 2016.** Leucine improves growth performance of intrauterine growth retardation piglets by modifying gene and protein expression related to protein synthesis. *Nutrition* 32: 114-121. doi: 10.1016/j.nut.2015.07.003
  50. **Yang H, Fu D, Shao H, Kong X, Wang W, Yang X, Ying Y. 2012.** Impacts of birth weight on plasma, liver and skeletal muscle neutral amino acid profiles and intestinal amino acid transporters in suckling Huanjiang mini-piglets. *Plos One* 7: e50921. doi: 10.1371/journal.pone.0050921
  51. **Yates DT, Macko AR, Nearing M, Chen X, Rhoads RP, Limesand SW. 2012.** Developmental programming in response to intrauterine growth restriction impairs myoblast function and skeletal muscle metabolism. *J Pregnancy* 2012: 631038. doi: 10.1155/2012/631038
  52. **Zhang H, Chen Y, Li Y, Yang L, Wang J, Wang T. 2014.** Medium-chain TAG attenuate hepatic oxidative damage in intra-uterine growth-retarded weanling piglets by improving the metabolic efficiency of the glutathione redox cycle. *Brit J Nutr* 112: 876-885. doi: 10.1017/S000711451400155X