

**Universidad Autónoma de Sinaloa
Colegio de Ciencias Agropecuarias
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Doctorado en Ciencias Agropecuarias**



TESIS:

“Efecto del consumo de alimento adicionado con metionina de zinc en la respuesta productiva de los cerdos, en climas cálidos”

**Que para obtener el grado de
Doctor en Ciencias Agropecuarias**

PRESENTA:

Juan Manuel Romo Valdez

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Javier Alonso Romo Rubio

CO-DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Rubén Barajas Cruz

Culiacán, Sinaloa, México; octubre de 2019

ESTA TESIS FUE REALIZADA POR **JUAN MANUEL ROMO VALDEZ**, BAJO LA DIRECCIÓN DEL CONSEJO PARTICULAR QUE SE INDICA, Y HA SIDO APROBADA POR EL MISMO, COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS AGROPECUARIAS

CONSEJO PARTICULAR

DIRECTOR

DR. JAVIER ALONSO ROMO RUBIO

CO-DIRECTOR

DR. RUBÉN BARAJAS CRUZ

ASESORA

DRA. IDALIA ENRÍQUEZ VERDUGO

ASESORA

DRA. GABRIELA SILVA HIDALGO

CULIACÁN de ROSALES, SINALOA; OCTUBRE DE 2019.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA
EQNGI KQ'F G'EKGPEKUCI TQRGEWCTKCU

HCEWNVCF 'F G'O GF KEP C'XGVGT KCTK' \ QQVGE PK'
HCEWNVCF 'F G'CI TQP QO 'C'EWNKE f P "
HCEWNVCF 'F G'CI TQP QO 'C'XCNNG'F GN'HWGT VG"
HCEWNVCF 'F G'EKGPEKUCI'F GN'O CT "
HCEWNVCF 'F G'CI TOP OO 'C'XCNNG'F GN'ECTTK O"

Gp"rc"Ekwf cf "f g"Ewke^a p"Tqucngu."Ukpcmc."gn'f "42"f g"gpqtq" f gn'c° q"4242."gn'swg"uwetldg"
Lxcp"O cpwgn'Tqo q"Xcrf gl ."cno pq" f gn'Rtqi tco c" f g" F qevqcf q"gp"Ekpcku" Ci tqr gewtcku."
eqp"pAo gtq" f g"ewgpc"; : 3: 9433."f g"rc" Wpkl cf "Cecf² o kcc" Hcewncf "f g"O gf lekpc" Xgvtkpc" {"
 \ qqvgepk." f gn' Eqngi kq" f g" Ekpcku" Ci tqr gewtcku" f g" rc" WCU." o cpkkguc" s wg" gu" cwqt"
 kpvgewcn'f gn'r tguvg'vcdclq" f g"Vguku'dclq"rc" f kgeekp" f gn'F t0Lcxkgt "Cmpuq" Tqo q" Twdk" {"
 f gn'F t0Twd² p" Dctclcu" Etw {" "egf g" mqu" f gtgej qu" f gn'vcdclq" kwrct q" o Gtgevq" f gn'equwo q" f g"
 crko gpvq" cf lekqpc" f eqp" o gvqkpc" f g" lpe" gp"rc" t gur wguv" r tqf wekx" f g" mqu" egtf qu. "gp"erko cu"
 e^a rkf quö." c" rc" Hcewncf " f g" O gf lekpc" Xgvtkpc" {" \ qqvgepk." f gn' Eqngi kq" f g" Ekpcku"
 Ci tqr gewtcku" f g"rc" Wpklgtukf cf "Cw»p qo c" f g" Ukpcmc." r ctc" uw'f kwk»p." eqp" kpgu'cecf² o lequ"
 {" f g" lpxgunki cek»p" r qt" o gf kqu" ko r tguqu" {" f ki kcmgu. "vqf q" guvq" gp" cr gi q" cn'ct vewq" 49" f g"rc" Ng {"
 Hgf gtcn'f g" F gtgej qu" f g" Cwqt0"

Nc"Ng {" Hgf gtcn'f gn'F gtgej q" f g" Cwqt " *NHF C+ f g" mqu" Guvq qu" Wpkl qu" O gz kcpqu" *O² z kcp"
 r tqvgi g" gn'eqvpgkf q" f g"rc" r tguvg'vuku' Nqu" wvctku" f g"rc" kphqto cek»p" eqvpgkf c" gp" gnc"
 f gdt^a p" ekct" qdri cvqtko gpvg"rc" vuku" eqo q" hwgpgv. "f »pf g"rc" qdwxq" {" o gpekqpc" cn'cwqt"
 kpvgewcn' Evcns wgt "wuq" f kmpvq" eqo q" gn'inetq. "tgr tqf wek»p." gf lek»p" q" o qf kkecek»p. "ugt^a"
 r gtugi wkf q" {" ucpekqpc" f r qt" gn't gur gevqxq" kwrct "f g" mqu" F gtgej qu" f g" Cwqt0"

CVGP VCO GP VG"

Lxcp"O cpwgn'Tqo q"Xcrf gl "

"
"
"

"
"
"



UAS- Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Compartir Igual, 4.0 Internacional.

DEDICATORIA

A MI ESPOSA: Idania y a mis hijos Mar Itzel y Javier Alonso, por ser mi inspiración y motivación en todo momento de mi vida y por su valioso apoyo para la realización este trabajo.

A MIS PADRES: Por haberme inculcado los valores necesarios para ser un hombre de bien, por sus consejos y el apoyo incondicional, que en todo momento he recibido de su parte.

A MIS HERMANAS: Alma Gisela y Ana Mireya, por estar conmigo en todo momento y ser parte importante de mi vida.

A MIS ASESORES: Dr. Javier Alonso Romo Rubio, Dr. Rubén Barajas Cruz, Dra. Idalia Enríquez Verdugo y Dra. Gabriela Silva Hidalgo, por su gran ayuda para la realización de este trabajo.

A LA GRANJA: “LA HUERTA”: A su propietario, MC. Héctor Raúl Güémez Gaxiola, por la oportunidad de ser parte de esta empresa, además de la responsabilidad y la confianza que me ha brindado durante todos estos años.

AL PERSONAL DOCENTE: A la Dra. Soila M. Gaxiola Camacho y MC Jaime E. Borbolla Ibarra, por ver en mí a una persona capaz de realizar este tipo de proyectos, y a todos mis maestros de Licenciatura y Posgrado por el apoyo brindado.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS: A todos mis amigos, en especial a los del Posgrado en Ciencias Agropecuarias y Granja “La Huerta”, por todo su apoyo y los buenos momentos que pasamos juntos.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Sinaloa por la oportunidad que me brindó para la realización de este doctorado. A la Dirección, personal académico y administrativo del Programa de Doctorado en Ciencias Agropecuarias de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia por las atenciones que tuvieron para conmigo, haciéndome sentir en casa.

Son muchas las personas que han contribuido al proceso y conclusión de este trabajo, agradezco a mi comité de tesis por sus atinadas observaciones y sugerencias en la construcción y mejora del trabajo, espero que las vean reflejadas en el producto final, en primer lugar quiero agradecer a mi director de tesis Dr. Javier Alonso Romo Rubio, por ser mi maestro, por inculcar y fomentar en mí el trabajo de investigación, por su paciencia y por todo su esfuerzo y dedicación para la realización de este trabajo. Al Dr. Rubén Barajas Cruz, por ser quien por primera vez me introdujo al trabajo de investigación y por siempre tener su apoyo en la realización de esta tesis. A mis asesoras Dra. Idalia Enriquez Verdugo y Dra. Gabriela Silva Hidalgo, por todo su apoyo y su valiosa ayuda en la toma y procesado de muestras que hicieron posible la realización de este trabajo.

Al MC. Héctor Raúl Guemez Gaxiola, propietario de la granja porcina "La Huerta", por el apoyo recibido para el desarrollo del presente trabajo.

Al CIAD, y en especial al IQ. Werner Rubio Carrasco y su equipo, Miriam, Luis, Axel y Rito, por permitirme realizar mi estancia de investigación en su laboratorio y por las enseñanzas adquiridas durante este periodo.

A todos mis compañeros y amigos de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia por su apoyo y buenas vibras, que mas que amigos son como una familia.

CONTENIDO	PÁGINA
ÍNDICE DE CUADROS.....	vi
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT.....	x
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN DE LITERATURA.....	1
1.1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.2. REVISIÓN DE LITERATURA.....	2
1.2.1. Características del zinc.....	2
1.2.2. Absorción de zinc.....	5
1.2.3. Excreción de zinc.....	7
1.2.4. Factores que disminuyen el nivel de zinc en el plasma.....	7
1.2.5. Función antioxidante del zinc.....	9
1.2.6. Deficiencia de zinc.....	10
1.2.6.1. Competencia con metales activos.....	11
1.2.7. Función del zinc en las enzimas antioxidantes.....	11
1.2.8. Función del zinc en las metalotioneinas.....	12
1.2.9. Función intestinal del zinc.....	13
1.2.9.1. Características y causas que modifican el epitelio intestinal del cerdo.....	15
1.2.10. Efecto del estrés calórico en la morbilidad y desempeño productivo de los animales.....	22
1.2.10.1. Efectos fisiológicos y conductuales del estrés calórico.....	23
1.2.10.1.1. Efectos conductuales del estrés calórico.....	23
1.2.10.1.2. Cambios Hormonales.....	24

1.2.10.1.3. Efecto del estrés térmico sobre el intestino.....	24
1.2.10.1.4. Proteínas de choque térmico.....	26
1.2.10.1.5. Efecto del estrés calórico sobre el músculo.....	26
1.2.10.1.6. Efectos del estrés calórico en la cerda en actividad reproductiva.....	27
1.2.10.1.7. Efecto del estrés calórico sobre la respuesta inmune.....	28
1.2.10.1.8. Efecto del estrés calórico sobre el metabolismo energético.....	29
1.2.10.1.9. Efectos del estrés calórico sobre el desempeño productivo del cerdo (reproductivo y productivo).....	31
1.2.10.1.10. Efecto del estrés por calor en el consumo de alimento.....	33
1.2.11. Estrés oxidativo.....	33
1.2.11.1. Efecto de las especies reactivas de oxígeno en la fisiología celular.....	33
1.2.11.1.1. Daño por estrés oxidativo.....	34
1.2.11.1.2. Mecanismos antioxidantes.....	36
1.2.11.1.3. Enzimas con actividad antioxidante.....	37
1.2.11.1.3.1. Superóxido dismutasas.....	37
1.2.11.1.3.2. Catalasa.....	38
1.2.11.1.3.3. Glutación peroxidasa.....	38
1.3. Conclusiones.....	38
CAPÍTULO 2. EFECTO DEL CONSUMO DE ZINC ORGÁNICO EN LA RESPUESTA PRODUCTIVA DE LA CERDA Y SU CAMADA.....	40
2.1. INTRODUCCIÓN.....	41
2.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	42
2.2.1. Experimento 1. Diseño experimental.....	43

2.2.2. Experimento 2. Diseño experimental.....	43
2.2.3. Manejo de los animales.....	44
2.2.4. Mediciones.....	44
2.2.5. Toma de muestras.....	45
2.2.6. Determinación de la concentración de inmunoglobulinas.....	45
2.2.7. Análisis estadístico.....	45
2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	46
2.4. CONCLUSIÓN.....	53
2.5. LITERATURA CITADA.....	53
CAPÍTULO 3. MÉTODO DE SUPLEMENTACIÓN DE ZINC ORGÁNICO Y RESPUESTA PRODUCTIVA DE CERDOS EN ETAPA DE INICIACIÓN EN CLIMA CÁLIDO.....	60
3.1. INTRODUCCIÓN.....	63
3.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	64
3.2.1. Diseño experimental.....	64
3.2.2. Manejo de los animales.....	65
3.2.3. Mediciones.....	65
3.2.4. Análisis estadístico.....	65
3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	66
3.4. CONCLUSIÓN.....	72
3.5. LITERATURA CITADA.....	72
CAPÍTULO 4. EFECTO DE LA SUPLEMETACIÓN CON ZINC, EN LA RESPUESTA PRODUCTIVA Y MORFOLOGÍA DEL EPITELIO INTESTINAL, EN CERDOS DE ENGORDA EN ESTRÉS CALÓRICO.....	78
4.1. INTRODUCCIÓN.....	80

4.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	82
4.2.1. Ubicación del área de estudio.....	82
4.2.2. Diseño experimental.....	82
4.2.3. Manejo de los animales.....	82
4.2.4. Mediciones.....	83
4.2.5. Histología intestinal.....	83
4.2.5. Análisis estadístico.....	83
4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	84
4.4. CONCLUSIÓN.....	91
4.5. LITERATURA CITADA	93
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES GENERALES.....	101
CAPÍTULO 6. LITERATURA CITADA.....	102

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro	Título	Página
1	Composición e información nutricional de las dietas utilizadas en gestación y lactancia.....	44
2	Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico en el desempeño productivo de cerdas gestantes y lactantes durante la época fresca del año.....	51
3	Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico en la época fresca del año en la tasa de mortalidad durante la lactancia.....	51
4	Influencia del consumo de alimento adicionado con Zn durante la época fresca en los niveles de IgA en el calostro y niveles plasmáticos de IgM e IgG en los lechones 14 días posdestete.....	52
5	Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico en el desempeño de cerdas gestantes y lactantes durante la época cálida del año.....	52
6	Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico durante la época cálida del año en la tasa de mortalidad durante la lactancia.....	52
7	Influencia del consumo de alimento adicionado con metionina de Zn durante la época de calor, en los niveles de IgA en el calostro y niveles plasmáticos de IgM e IgG en los lechones 14 días posdestete.....	53
8	Promedio semanal de humedad relativa, temperatura ambiente y THI para el periodo 1 (mayo-julio de 2015) del experimento.....	67
9	Promedio semanal de humedad relativa, temperatura ambiente y THI para el periodo 2 (septiembre-noviembre de 2015) del experimento.....	67
10	Análisis químico proximal de los alimentos comerciales ofrecidos a los lechones destetados en los primeros 14 días del periodo de estudio.....	70

11	Composición y aporte nutrimental de las dietas ofrecidas a los cerdos de iniciación a partir de los 14 posdestete.....	71
12	Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico durante el periodo de gestación y lactancia, y en la etapa de iniciación en el desempeño productivo de cerdos en crecimiento bajo estrés calórico, en dos periodos del año (mayo-julio y septiembre-noviembre de 2015).....	71
13	Composición e información nutricional de las dietas utilizadas en la etapa de desarrollo y finalización.....	84
14	Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico en el desempeño productivo de cerdos en desarrollo-finalización durante época calurosa (julio-octubre).....	89
15	Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico en el desempeño productivo de cerdos en desarrollo-finalización durante época fresca (diciembre a marzo).....	90
16	Influencia del clima y la suplementación con zinc en la morfología de las diferentes regiones del intestino delgado, en cerdos en engorda.....	91
17	Influencia del clima y la adición de metionina de zinc a la dieta en la morfología intestinal de cerdos en engorda (valores combinados de las tres regiones: duodeno, yeyuno e íleon).....	91
18	Efecto de la región intestinal en los indicadores morfológicos de cerdos en engorda.....	92

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar el efecto del consumo de alimento adicionado con 100 mg de Zn/kg de alimento (a partir de metionina de zinc) en la respuesta productiva de los cerdos criados en clima cálido. Se realizaron cinco experimentos (Exp.), en los que se utilizaron cerdos en diferentes etapas productivas. En el Exp. 1 (Época fresca del año), se utilizaron 46 cerdas Yorkshire x Landrace y en el Exp. 2 (Época cálida año) 44; asignadas al azar, a recibir o no dietas suplementadas con Zn a partir de los 35 días de gestación y durante 21 d de lactación (GL). Los resultados fueron analizados por ANDEVA ($P \leq 0.05$). El consumo de alimento adicionado con Zn elevó ($P = 0.001$) la concentración plasmática de IgG en los cerdos destetados durante la época fresca. Durante la época cálida, la suplementación incrementó ($P < 0.05$) el espesor de grasa dorsal durante la gestación (16.6 vs. 14.8 mm) y durante la lactancia disminuyó ($P = 0.006$) la mortalidad predestete (11 vs. 26%). En el Exp. 3, se usaron 816 lechones (21 días de edad y 6.280 ± 0.817 kg de peso corporal), hijos de las cerdas de los Exp. 1 y 2 (suplementadas o no), bajo un diseño de bloques completos al azar con arreglo factorial $2 \times 2 \times 2$. El Exp. se realizó en dos periodos (408 cerdos/periodo): 1) Mayo-julio y 2) Septiembre-noviembre; cada uno con una duración de 49 días. Los niveles de suplementación adicional probados fueron de 0 y 100 mg Zn/kg de dieta y los tratamientos consistieron en: 1) Madres no suplementadas-lechones no suplementados (Testigo); 2) Madres no suplementadas-lechones suplementados; 3) Madres suplementadas-lechones no suplementados y 4) Madres suplementadas-lechones suplementados. Durante el periodo de prueba, los cerdos estuvieron expuestos a un THI promedio de 78.19 ± 2.9 . No existió interacción entre tratamientos. La suplementación previa con Zn orgánico, durante el periodo de gestación-lactación, tendió ($P = 0.06$) a disminuir la mortalidad durante el periodo de iniciación; sin embargo, la suplementación adicional durante la fase de iniciación no ofreció ventaja. En los Exp. 4 (época de calor) y Exp. 5 (época fresca), se utilizaron 192 cerdos (96/Exp.), provenientes del Exp. 3. Los cerdos fueron asignados a uno de cuatro tratamientos en un DBCA con arreglo factorial 2×2 . Los tratamientos fueron similares al Exp. 3. Durante la época de calor (Exp. 1) se encontró una interacción ($P = 0.07$) del método de suplementación sobre la conversión alimenticia, observándose que la suplementación

con Zn durante GL afecta negativamente la conversión alimenticia de los cerdos suplementados durante el desarrollo. En la etapa de finalización la ganancia diaria de peso ($P = 0.07$) y el consumo diario de alimento ($P = 0.03$) fueron mayores en los cerdos provenientes de cerdas que recibieron alimento adicionado con Zn durante la GL, y tendió ($P = 0.10$) a mejorar la ganancia de peso durante esta etapa. Sin embargo, al analizar el periodo completo de estudio, no se observó influencia de los tratamientos sobre el desempeño productivo de los cerdos en finalización. La relación altura de la vellosidad: profundidad de la cripta fue mayor ($P < 0.01$) en los cerdos suplementados con Zn (3.36 vs. 2.77) durante la época de calor. Se concluye, que bajo condiciones de alta carga calórica ambiental, la suplementación con Zn incrementa el EGD en las cerdas gestantes, disminuye la mortalidad de lechones durante la lactancia y la etapa de iniciación; en la etapa de finalización mejora el consumo de alimento y ganancia de peso, así como la integridad intestinal. Durante la época fresca incrementa los niveles plasmáticos de IgG en los lechones destetados.

Palabras clave: Cerdo, Metionina de Zinc, Espesor de grasa dorsal, Mortalidad predestete, desempeño productivo, Inmunoglobulinas.

ABSTRACT

With the objective of evaluating the effect of feed consumption added with 100 mg of Zn/kg of feed (from zinc methionine) in the productive response of pigs reared in warm weather. Five experiments were carried out (Exp.), in which pigs were used in different productive stages. In Exp. 1 (Fresh season of the year), 46 Yorkshire Sows x Landrace were used, and in Exp. 2 (Hot season year) 44; randomly assigned, to receive or not diets supplemented with Zn as of 35 days of gestation and during 21 days of lactation (LG). The results were analyzed by ANOVA ($P \leq 0.05$). The consumption of feed added with Zn raised ($P = 0.001$) the plasma concentration of IgG in weaned pigs during the cool season. During the warm season, supplementation increased ($P < 0.05$) the thickness of dorsal fat during pregnancy (16.6 vs. 14.8 mm) and during lactation it decreased ($P = 0.006$) pre-weaning mortality (11 vs. 26%). In Exp. 3, 816 piglets (21 days of age and $6,280 \pm 0.817$ kg of body weight) were used, children of the sows of Exp. 1 and 2 (supplemented or not), under a randomized complete block design, with factorial arrangement $2 \times 2 \times 2$. The Exp. was carried out in two periods (408 pigs/period): 1) May-July and 2) September-November; each with a duration of 49 days. The levels of additional supplementation tested were 0 and 100 mg Zn/kg of diet and the treatments consisted on: 1) Mothers not supplemented-piglets not supplemented (Control); 2) Mothers not supplemented-supplemented piglets; 3) Mothers supplemented-piglets not supplemented and 4) Mothers supplemented-supplemented piglets. During the trial period, the pigs were exposed to an average THI of 78.19 ± 2.9 . There was no interaction between treatments. Supplementation with previous organic Zn, during the gestation-lactation period, tended ($P = 0.06$) to decrease mortality during the started period; however, additional supplementation during the started phase offered no advantage. In Exp. 4 (hot season) and Exp. 5 (cool season), 192 pigs (96/Exp.), from Exp. 3 were used. The pigs were assigned to one of four treatments in a RCBD according to factorial 2×2 . The treatments were similar to Exp. 3. During the hot season (Exp. 1) an interaction ($P = 0.07$) of the supplementation method on the feed conversion was found, observing that the supplementation with Zn during LG negatively affects the feed conversion of pigs supplemented during development. In the finishing stage, daily weight gain ($P = 0.07$) and daily feed intake ($P = 0.03$) were higher in pigs from sows

that received feed added with Zn during LG, and tended ($P = 0.10$) to improve weight gain during this stage. However, when analyzing the complete study period, no influence of the treatments on the productive performance of the finishing pigs was observed. The ratio height of the villus: depth of the cripta was higher ($P < 0.01$) in pigs supplemented with Zn (3.36 vs. 2.77) during the hot season. It is concluded that under conditions of high environmental caloric load, supplementation with Zn increases the TBF in pregnant sows, decreases the mortality of piglets during lactation and the started stage; in the finishing stage improves the consumption of feed and weight gain, as well as intestinal integrity. During the cool season increases the plasma levels of IgG in weaned piglets.

Key words: Pig, zinc methionine, thickness back fat, pre-weaning mortality, productive performance, immunoglobulins.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN DE LITERATURA

1.1. INTRODUCCIÓN

El zinc es un nutriente esencial en la dieta de los cerdos (Payne *et al.*, 2006). Es un mineral traza con demostrada importancia para la función de más de 300 enzimas (Chasapis *et al.*, 2012), incluidas las que trabajan en las células inmunes. Por lo tanto, el Zinc es activo en una variedad de funciones celulares, incluyendo la replicación, transcripción y transducción de señales, además de su capacidad de influir en el sistema inmunológico (Fraker *et al.*, 2000; Vallee y Falchuk, 1993). La acción metabólica del Zn incluye el metabolismo energético, la síntesis de proteínas, metabolismo de ácidos nucleicos, la integridad del tejido epitelial, la reparación y la división celular, transporte y utilización de la vitamina A, y la absorción de vitamina E (NRC, 2012). Además, Hostetler y Kincaid (2004) sugirieron que el Zn es adquirido por el feto porcino durante el desarrollo temprano para apoyar la proliferación celular y la diferenciación de los tejidos de los órganos en desarrollo. Estudios realizados en lechones han demostrado que la adición de dosis altas de ZnO (3,000 mg por kg) mejora la morfología del intestino delgado, aumentando la altura de las vellosidades en relación con la profundidad de la cripta (Carlson *et al.*, 1998; Li *et al.*, 2001). Estudios, realizados en animales y seres humanos, sugieren que los requerimientos de Zn se incrementan durante el crecimiento rápido (Castillo-Duran *et al.*, 1987). El NRC (2012) recomienda un aporte de 100 mg de Zn/kg de alimento para cerdos con un peso corporal entre 1-10 kg, 80 mg de Zn/kg de alimento para cerdo de 10-20 kg de peso vivo, 60 mg de Zn/kg de alimento para cerdos de 20-50 kg de peso vivo y 50 mg de Zn/kg de alimento para cerdos de 50-110 kg de peso vivo, así como para cerdos en función reproductiva. Las dietas para cerdos son generalmente complementadas con Zn para asegurar el aporte requerido por el cerdo, y la fuente suplementaria generalmente ha sido Zn inorgánico a partir de ZnSO₄ o ZnO, siendo la fuente inorgánica de ZnSO₄ la de mayor biodisponibilidad (NRC, 2012). Sin embargo, en condiciones fisiológicas normales y con la ingesta adecuada, sólo del 5 al 15% del Zn de la dieta es aparentemente absorbido (McDowell, 2003). Dada la alta tolerancia de los cerdos a niveles elevados de Zinc en la dieta, se incluye en cantidades de hasta de 3

kg/ton (3,000 ppm/kg), a partir de fuentes inorgánicas (ZnO y ZnSO₄), esto debido a sus efectos farmacológicos. Sin embargo, gran parte de este zinc se excreta por su baja disponibilidad (Baker y Ammerman, 1995). El uso de fuentes orgánicas de Zn, tales como Zn-Lys (Lisina de Zinc) y Zn-Met (Metionina de Zinc) han recibido mucha atención, debido a su potencial de proporcionar zinc fácilmente disponible, pero los resultados de varias investigaciones han sido contradictorios. A pesar de numerosos informes sobre los efectos de Zn en los cerdos destetados, crecimiento y finalización, falta información sobre los efectos del consumo adicional de Zn a partir de fuentes orgánicas en el desempeño de la cerda gestante y lactante; así como en el desempeño subsecuente de los cerdos destetados, en crecimiento y finalización. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto del consumo de alimento adicionado con 100 mg de Zn/kg de alimento (a partir de metionina de zinc) en la respuesta productiva de los cerdos criados en clima cálido.

1.2. REVISIÓN DE LITERATURA

1.2.1. Características del zinc

El zinc es un catión divalente que no se sintetiza en el cuerpo humano y requiere ser ingerido para mantener los niveles adecuados; la deficiencia puede ocurrir por la disminución de la ingesta, la incapacidad para absorber el micronutriente, el aumento de la demanda metabólica o la pérdida excesiva (Maxfield, 2018). Se conoce como un micronutriente dietético desde 1961, por ser esencial para los procesos fisiológicos; es el elemento traza intracelular más abundante en el cuerpo (Livingstone, 2015). En la década de 1930 se demostró que el zinc es esencial para las ratas y ratones, en 1955 para los cerdos y en 1963 para los humanos (O'Dell y Reeves, 1989).

De los elementos de transición y grupo 11B, necesarios para las funciones biológicas de numerosas enzimas y proteínas, el zinc es el que está presente con mayor frecuencia (Prasad, 1993), es el más usado de estos elementos en biología, aunque no el de mayor disponibilidad, ya que ocupa el lugar 27 en abundancia en la corteza terrestre (Vallee y Falchuk, 1993). Es el segundo nutriente más común en el cuerpo después del hierro y es un micronutriente al que se une el 10% de las proteínas en el cuerpo (Baltaci *et al.*, 2017).

El zinc se encuentra en su forma libre como Zn^{+2} en el cuerpo, pero al unirse a varias estructuras, dota a éstas de atributos que les permitirán cumplir con sus funciones (Baltaci *et al.*, 2017). El zinc tiene dos propiedades que lo hacen destacar sobre otros metales: 1) No es tóxico, y 2) Es adaptable a las necesidades de las enzimas y al consumo de proteínas para llevar a cabo sus funciones biológicas (Vallee y Auld, 1989); ésta y otras propiedades químicas forman la base para la participación del zinc en el metabolismo de las proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos, además del control de la transcripción genética y otros procesos biológicos fundamentales (Vallee y Falchuk, 1993).

La selección y utilización frecuente de zinc, como el metal funcional predominante de una gran cantidad de moléculas biológicas, se debe a sus propiedades químicas y su función en los sistemas bioquímicos (Vallee y Falchuk, 1993). Aunque es un oligoelemento dietético, es uno de los elementos más abundantes dentro de las células, aproximadamente el 95% del zinc del cuerpo está dentro de ellas (King, 2011).

El zinc se encuentra en múltiples grupos de alimentos que incluyen a la carne, pescado, legumbres y otras fuentes dietéticas, aunque su absorción varía según el sustrato. La deficiencia de zinc puede heredarse como dificultades de absorción o manifestarse a partir de una ingesta reducida (Maxfield, 2018).

Sus propiedades físicas y químicas, incluidas su asociación generalmente estable con las macromoléculas y su flexibilidad de coordinación, lo hacen altamente adaptable para satisfacer las necesidades de las proteínas y enzimas que llevan a cabo diversas funciones biológicas (Vallee y Auld, 1990). En microorganismos, plantas y animales, se han identificado más de 300 enzimas que representan más de 50 tipos diferentes, que se sabe, requieren zinc para su función. En contraste, hay muchas menos metaloproteínas o enzimas de hierro, e incluso se ha encontrado que cantidades menores contienen cobre, molibdeno, selenio, níquel, manganeso o cobalto (Vallee y Falchuk, 1993).

El zinc es el único metal involucrado en seis clases de enzimas: oxido-reductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas y ligasas (Barak y Helmke, 1993) y las metaloenzimas que contienen zinc incluyen anhidrasa carbónica, fosfatasa alcalina, alcohol dehidrogenasa, DNA polimerasa y superóxido dismutasa (O'Dell, 2000).

Además, cerca de 3,000 factores de transcripción contienen zinc (Vallee y Falchur, 1993).

Dentro de las funciones del zinc se encuentran el que tiene en la visión y transporte de vitamina A, como componente de la proteína ligada a retinol y síntesis de rodopsina (Cristian y West, 1998); en la fisiología del crecimiento y desarrollo, funcionamiento del sistema inmune, salud reproductiva, función sensorial y desarrollo neurocomportamental (Hotz y Brown, 2004); función estructural en proteínas, membranas celulares, ácidos nucleicos y ribosomas (Livingstone, 2015); así como en la transcripción de genes, señalización celular, liberación de hormonas y apoptosis (Truong-Tran *et al.*, 2000).

El zinc es prácticamente no tóxico si se ingiere por vía oral en cantidades de hasta 45 mg/d (zinc elemental) por un adulto; no hay evidencia de que el zinc sea genotóxico, y la exposición de los humanos a este no es carcinogénica. No se conocen trastornos asociados con una acumulación excesiva de zinc, en contraste con otros metales que se acumulan en los tejidos y producen efectos tóxicos como el hierro, el cobre, el mercurio, el cadmio y (Prasad, 1993); sin embargo, el zinc puede producir efectos tóxicos cuando se encuentra en exceso en la célula (Kao y Rusyniak, 2016). Con el fin de prevenir el desarrollo de estos efectos tóxicos, el zinc se expulsa de la célula o se almacena en varias vesículas de la célula o se combina con ciertas proteínas (Beyersmann y Haase, 2001); estas proteínas se conocen como metalotioneínas (Nakashima y Dyck, 2009).

Dada su naturaleza ubicua y su alta concentración intracelular, no es sorprendente que el zinc tenga tres funciones básicas: catalítica, estructural y reguladora (O'Dell y Reeves, 1989). Como se mencionó anteriormente, más de 300 enzimas requieren zinc para su función. Al respecto, una enzima se clasifica como una metaloenzima de zinc si la eliminación de zinc causa una disminución en la actividad sin afectar la proteína y si la adición de zinc restaura la actividad de la enzima (King, 2011). La función estructural del zinc se estableció en 1985, al descubrirse su participación en los dedos de zinc en las ranas (O'Dell y Reeves, 1989). Los dedos de zinc tienen 4 cisteínas dentro de la estructura general de la proteína, que permite que el zinc se una en un complejo tetraédrico (King, 2011). La tercera función básica de zinc es la regulación de la

expresión génica (O'Dell y Reeves, 1989). Los componentes básicos, incluyen un factor de transcripción de unión a metal (MTF) y un elemento de respuesta de metal (MRE) en el promotor del gen regulado. El MTF adquiere zinc en el citosol o núcleo y luego interactúa con el MRE para estimular la transcripción (King, 2011).

1.2.2. Absorción de zinc

En el cuerpo, el 0.1% del zinc corporal se repone diariamente a través de la dieta (Kambe *et al.*, 2015). El sistema gastrointestinal es fundamental para la homeostasis sistémica de zinc, porque sirve como interfaz del intercambio de zinc entre el organismo y el medio ambiente (Wang y Zhou, 2010). El Zn de la dieta es absorbido principalmente en el intestino delgado (King *et al.*, 2000; Krebs, 2000). La absorción de zinc en el duodeno y yeyuno está estrictamente regulada; aumenta hasta 90%, cuando el zinc dietético es limitado (Taylor *et al.*, 1991); mientras que la liberación de zinc, cuando está en exceso, se ve facilitada por la secreción gastrointestinal, el desprendimiento de células de la mucosa y el tegumento, y la excreción renal (Hambidge y Krebs, 2001).

El zinc está presente como un catión divalente y no requiere una reacción redox durante el proceso de transporte en la membrana, como se observa con el hierro y cobre; por lo tanto, la expresión de transportadores de zinc bajo estricta regulación espacio-temporal es crucial para el transporte de zinc en las membranas, para mantener la homeostasis sistémica y celular del zinc (Nishito y Kambe, 2018). La absorción de Zn en el intestino tiene cinéticas tanto insaturables como saturables, y la última sugiere un proceso mediado por un transportador (Ford, 2004).

La afluencia y el eflujo de zinc son controlados por dos familias de transportadores de zinc: transportador de zinc (ZnT) y la proteína transportadora de zinc (ZIP) (Nishito y Kambe, 2018). El principal transportador que controla el eflujo de zinc celular es ZnT1 (Palmiter y Findley, 1995), que fue el primer transportador de zinc en recibir la mayor atención como la proteína responsable del eflujo de zinc de los enterocitos (McMahon y Cousins, 1998). La comprensión del transporte del Zn a nivel molecular en los mamíferos inició con la identificación del transportador de Zn1 (ZnT1; Lichten y Cousins, 2009). Los miembros de la familia de ZnT (ZnT1, ZnT2, ZnT4, ZnT5, ZnT6,

ZnT7) intervienen en la salida del Zn del enterocito (ZnT1) o en el secuestro de Zn dentro de organelos/vesículas (ZnT2, ZnT4, ZnT5, ZnT6, ZnT7); en tanto que, los de la familia ZIP (Zip4 y Zip5) intervienen en el transporte extracelular u organelar/vesicular del Zn hacia el citoplasma (Liuzzi y Cousins, 2004; Lichten y Cousins, 2009).

El Zn de la dieta entra a los enterocitos polarizados a través de la membrana apical (Dufner-Beattie *et al.*, 2003); entre los transportadores, la ZIP4 es esencial para la absorción de zinc de la dieta en la membrana apical de las células epiteliales intestinales (Nishito y Kambe, 2018), y es liberado en el lado vaso lateral en la circulación, proceso en el que interviene el ZnT1 (Palmiter y Findley, 1995); una vez dentro de la vena porta se liga a la albúmina y α 2-macroglobulina para ser llevada a los tejidos periféricos (Nishito y Kambe, 2018). La deficiencia de zinc causa estabilización de la ZIP4 mRNA, resultando en acumulación de proteína ZIP4 en la membrana apical (Weaver *et al.*, 2007). Cuando el zinc es adicionado en exceso, la ZIP4 acumulada en la superficie bajo deficiencia de zinc, es rápidamente internalizada por endocitosis y degradada vía ruta ubiquitina proteosoma; se sugiere que la proteína ZIP4 escapa de esta ruta de degradación, cuando se reduce el nivel de zinc (Mao *et al.*, 2007).

El cuerpo humano adulto contiene 2-3 g de zinc. Aproximadamente 60% de zinc se almacena en músculo esquelético, 30% en hueso, 5% en hígado y piel, y el 2-3% restante en otros tejidos (Jackson, 1989). El zinc sérico representa sólo 0.1% del zinc del cuerpo, 80% del cual está débilmente ligado a la albúmina y 20% de éste, está estrechamente unido a la α 2-macroglobulina (Barnett *et al.*, 2013). En general, más de 30 proteínas, incluidos los transportadores ZnT y ZIP, operan bajo una estricta regulación coordinada para el mantenimiento de la homeostasis sistémica y celular del zinc en los mamíferos (Kambe *et al.*, 2015).

En las células, el zinc se distribuye en el citoplasma (50%), núcleo (30-40%) y membrana (10%) (Haase y Rink, 2014). Se cree que la concentración total de zinc celular oscila entre decenas y cientos de micromoles (Krezel y Maret, 2006). Sin embargo, el zinc está unido a una gran cantidad de proteínas y se encuentra en organelos y vesículas, por lo que la concentración de iones de zinc citosólico ("libre") es muy baja y se considera que oscila entre el picomolar y el nanomolar (Qin *et al.*, 2011).

Los transportadores ZnT movilizan zinc desde el citosol hacia el espacio extracelular y los lúmenes de los compartimentos intracelulares; la mayoría de los transportadores ZnT operan mediante el transporte de zinc hacia los lados lumbinales (Huang y Tapaamorndech, 2013). Los transportadores ZIP funcionan reponiendo el zinc citosólico, desde el espacio extracelular y los lúmenes de los compartimentos intracelulares (Lichten y Cousins, 2009). Una porción del grupo de zinc citosólico (5-15%) está unida por Metalotioneina (MT) o es movilizado hacia dentro de las vesículas, las cuales pueden estar involucradas en el tráfico transcelular (Cousins, 2010). Hay 12 MT en humanos y 4 en ratones (Coyle *et al.*, 2002). Los MT se componen de 61-68 aminoácidos, incluidas 20-21 cisteínas, y pueden incorporar hasta 7 átomos de zinc y otros metales divalentes con diferentes afinidades (Kambe *et al.*, 2015).

1.2.3. Excreción de zinc

El zinc acumulado en las células del epitelio intestinal puede ser excretado a través de su desprendimiento (Jeejeebhoy, 2009). El páncreas, como una ruta excretora principal para el zinc, se ha estudiado durante décadas (Guo *et al.*, 2010). Claramente, el páncreas es un conducto para el zinc endógeno. Las células acinares producen gránulos de zimógeno, donde las metaloenzimas de zinc se empaquetan con iones de zinc en el ambiente ácido del gránulo. La otra ruta potencial para la liberación de zinc endógeno en el tracto gastrointestinal es en el transporte seroso a mucosal de zinc, con eventual liberación en la luz intestinal. La transferencia de zinc en esta dirección se ha demostrado en ratas (Cousins, 1989a). Los estudios de trazadores isotópicos con humanos también respaldan la liberación de grandes cantidades de zinc endógeno que se secreta en el intestino (King y Cousins, 2006).

1.2.4. Factores que disminuyen el nivel de zinc en el plasma

Dentro de los distintos factores que median en la concentración plasmática de zinc son la hipoalbuminemia, que influye en la absorción y el transporte de zinc (Smith *et al.*, 1978); procesos infecciosos (Beisel *et al.*, 1973) y otras formas de estrés, como insuficiencia orgánica (Falchuk, 1977); lesión tisular ocasionada por cirugía (Shenkin, 1995), ejercicio físico extenuante (Lukaski *et al.*, 1984), embarazo (Swanson y King,

1983), y enfermedades intestinales que interfieren con la absorción de zinc (Cousins, 1989b). En estudios experimentales, tanto en animales de laboratorio como en voluntarios humanos adultos, se ha observado de manera consistente una disminución en la concentración plasmática de zinc poco después del inicio de una amplia gama de infecciones febriles (Falchuk, 1977), o por la administración de endotoxinas bacterianas (Beisel *et al.*, 1973). Estos cambios se asocian con hipoferremia simultánea, hipercupremia y elevaciones de proteínas plasmáticas seleccionadas, como la proteína C reactiva, α 1-antitripsina, haptoglobina y glicoproteína ácida-1; este conjunto de reacciones metabólicas a la infección o lesión tisular, se conoce como la respuesta de fase aguda (Brown, 1998).

Se ha sugerido, que las infecciones pueden inducir hipozincemia sólo cuando son lo suficientemente graves como para producir una respuesta de citocina clínicamente detectable, y el grado de depresión del zinc en plasma parece variar en relación con la magnitud de esa respuesta (Brown, 1998). En pollos de engorda tratados con endotoxina bacteriana se observó una disminución en los niveles plasmáticos de zinc (Smith, 1975); cuando los pollos de engorda son sometidos a estrés calórico, se ha observado una disminución en el crecimiento y en las concentraciones plasmáticas de Ca, K, Na y Zn (Bartlett y Smith, 2003). Ward y Peterson (1973) informaron, que en pollos de engorda expuestos a temperatura ambiente de 33-35 °C durante cuatro semanas se incrementa la temperatura rectal y disminuye de manera significativa el nivel plasmático de Zinc; en un estudio más reciente, Li *et al.* (2015) observaron que la exposición a estrés calórico disminuye la concentración sérica de zinc en cerdos miniatura; también se ha sugerido que el estrés oxidativo puede contribuir a la deficiencia de micronutrientes al aumentar la demanda de antioxidantes, incluidos Zn, selenio y vitaminas A, C y E (Sappey *et al.*, 1994). Además, la enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea, esteatorrea, enterostomía, fístula, fugas de quilo, quemaduras, traumatismo, sepsis y enfermedad renal, aumentan las pérdidas de zinc (Livingstone, 2015).

1.2.5. Función antioxidante del zinc

El zinc es un catión divalente (Zn^{2+}) estable, que no experimenta reacciones redox directamente, debido a su órbita D (Haas y Franz, 2009); por lo tanto, es un metal redox inactivo que ha sido visto durante mucho tiempo como un componente de la red antioxidante, y la creciente evidencia apunta a su participación en la señalización redox regulada. Estas acciones se ejercen a través de varios mecanismos basados en las propiedades químicas y funcionales únicas del zinc (Oteiza, 2012). El Zn^{2+} no puede donar ni recibir un electrón libre y, por lo tanto, no se considera un antioxidante en el sentido tradicional (Lee, 2018).

El zinc es un co-factor catalítico y estructural esencial para muchas enzimas y otras proteínas. A pesar de que el Zn^{2+} no es redox activo en condiciones fisiológicas, se sabe desde hace muchos años que la deficiencia de zinc causa un aumento del estrés oxidativo y, en consecuencia, un mayor daño oxidativo del ADN, las proteínas y los lípidos, y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (Eide, 2011).

El mecanismo principal que utilizan las células para prevenir el estrés oxidativo por la deficiencia de zinc es mantener su homeostasis. Las células de todos los organismos tienen mecanismos que proporcionan un estado de zinc citosólico y orgánico constante, mientras que los niveles extracelulares o dietéticos fluctúan (Lichten y Cousins, 2009).

La deficiencia crónica de zinc afecta la actividad de las MTs y hace que el organismo sea más susceptible a las lesiones inducidas por diversos factores de estrés oxidativo. Por otro lado, el zinc retarda los procesos oxidativos a través de dos mecanismos agudos, uno de los cuales es la estabilización de los sulfhidrilos proteicos contra la oxidación (Bray y Bettger 1990; Powell 2000). La enzima más ampliamente estudiada para la protección de sulfhidrilo por zinc es la d-aminolevulinato deshidratasa, que cataliza la formación del porfobilinógeno del pirrol. La presencia del metal evita la oxidación con enzima tiol y la formación de disulfuro. El segundo efecto antioxidante agudo del zinc consiste en antagonizar las reacciones catalizadas por metales de transición. Se ha demostrado que los metales de transición activos redox catalizan la formación de radicales, principalmente a través de la reacción de Fenton (Jomova y Valko 2011).

Existe evidencia, que la oxidación/peroxidación excesiva se produce principalmente *in vivo* en tejidos de animales con deficiencia de zinc (Bray y Bettger, 1990). Además, la información disponible sugiere que la deficiencia de zinc aumenta las concentraciones de citocinas inflamatorias y el estrés oxidativo induce la apoptosis y causa disfunción celular. El elemento juega, por lo tanto, un papel preventivo contra la formación de radicales libres y protege las estructuras biológicas de lesiones durante los procesos inflamatorios (Powell, 2000). Se ha sugerido que la deficiencia de zinc en las células endoteliales aumenta la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas y lípidos, posiblemente a través de mecanismos asociados con un mayor estrés oxidativo celular (Marreiro *et al.*, 2017). Los procesos inflamatorios están asociados con cambios notables en la homeostasis del zinc. La respuesta de fase aguda (RFA) disminuye rápidamente la concentración sérica de zinc, debido a la redistribución del zinc del plasma hacia los órganos, predominantemente al hígado (Jarosz *et al.*, 2017). Se ha sugerido, que tal disminución del zinc en plasma, es una respuesta adaptativa destinada a privar a los patógenos invasores del zinc; al mismo tiempo, que los macrófagos aumentan las concentraciones de zinc, para intoxicar a los microorganismos fagocitados (Haase y Rink, 2014). Sin embargo, la deficiencia de zinc a menudo se asocia con una condición de estrés oxidativo. La hipozincemia puede ser causada por factores no relacionados con el estado del zinc, como la respuesta de fase aguda (RFA) o la hipoalbuminemia (Livingstone, 2015).

Los mecanismos antioxidantes, que involucran zinc, se pueden dividir en agudos y crónicos. Los efectos crónicos en respuesta a la exposición prolongada al zinc consisten en la inducción de algunas otras sustancias antioxidantes últimas, sobre todo, las metalotioneínas (MT), anteriormente descritas (Powell, 2000).

1.2.6. Deficiencia de zinc

En general, una gran cantidad de proteínas de zinc, moduladas por o que contienen zinc, puede afectar directa o indirectamente el equilibrio redox de la célula (Oteiza, 2012). La aparición de estrés oxidativo en asociación con una condición de deficiencia de zinc, y la prevención del daño oxidativo por suplementos de zinc, se ha observado en diferentes células y tejidos (Ho y Ames, 2002). Una disminución en la disponibilidad

de zinc se asocia con un aumento en oxidantes celulares (Kojima-Huasa *et al.*, 2005), alteraciones en los componentes de defensa antioxidantes (Tomat *et al.*, 2008), y un aumento en los parámetros de oxidación tisular (Ho y Ames, 2002). Estos y otros hallazgos similares generaron el concepto de zinc como parte de la red de defensa antioxidante célula/tejido.

Las posibles fuentes de especies reactivas de oxígeno (ROS), en niveles bajos de zinc, podrían estar conectadas a actividad disminuida de enzimas antioxidantes clave tales como la superóxido dismutasa (SOD) específica de Cu/Zn (Sies, 1991). Homma *et al.* (2013) encontraron que la deficiencia de zinc parece inducir una mutación en la conformación en la superóxido dismutasa, que induce el estrés crónico del retículo endoplásmico. En consecuencia, esto da como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas y la inducción del transportador de zinc Zip-14.

1.2.6.1. Competencia con metales activos. Otro mecanismo indirecto, para regular el daño oxidativo de los componentes celulares y la generación de oxidantes, es la capacidad del zinc para competir con los metales activos redox (hierro, cobre) por los sitios de unión a la membrana (Oteiza, 2012); debido a las similitudes en su química de coordinación (Hegetschweiler *et al.*, 1987). Los iones de hierro y cobre pueden catalizar la producción de radicales a partir de los peróxidos lipídicos. De esta forma, la sustitución del hierro y el cobre por zinc podría evitar la formación de radicales altamente reactivos, porque el zinc es catalíticamente inerte (Cruz y Oliveira, 2015).

1.2.7. Función del zinc en las enzimas antioxidantes

El zinc actúa como un co-factor de importantes enzimas que contribuyen al correcto funcionamiento del sistema de defensa antioxidante. Además, este mineral protege las células contra el daño oxidativo estabilizando las membranas, inhibiendo la enzima pro-oxidante nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH-Oxidasa), e induciendo la síntesis de metalotioneínas (Marreiro *et al.*, 2017).

El zinc es un componente estructural de la SOD, presente en el citoplasma de las células; esta enzima tiene un centro activo con un ion de cobre y un ion de zinc. La SOD promueve la conversión de dos radicales superóxido (O_2^-) en peróxido de

hidrógeno (H_2O_2) y oxígeno molecular (O_2), reduciendo la toxicidad de ROS, porque convierte una especie altamente reactiva en una menos dañina (Cruz y Soares, 2011; Marreiro *et al.*, 2017). Los estudios, también han destacado su papel en la regulación de la glutatión peroxidasa (Marreiro *et al.*, 2017). El zinc influye en la expresión de glutamato-cisteína ligasa, una enzima involucrada en la síntesis de glutatión, que actúa directamente sobre la neutralización de radicales libres (Marreiro *et al.*, 2017). Además, se ha sugerido que reduce la inflamación crónica y la hiperglucemia (Cruz y Oliveira, 2015).

1.2.8. Función del zinc en las metalotioneínas

La función principales servir tanto como aceptor y donador de zinc; por lo tanto, controlar la concentración de iones de zinc fácilmente disponibles, parece ser el principal y más importante papel de MT (Jarosz *et al.*, 2017). Las MTs, por este hecho, son el vínculo más rápido entre el zinc y el estado redox de la célula (Krezel y Maret, 2007). Las MTs son capaces de capturar una amplia gama de especies de ROS, que incluyen superóxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y óxido nítrico (Sato y Kondoh 2002; Ruttkay-Nedecky *et al.*, 2013). Se ha demostrado que la capacidad de las MTs para eliminar radicales hidroxilo es 3,009 veces más alta que la del glutatión, el antioxidante más abundante en el citosol (Sato, 1992). La metalotioneína está implicada en la reducción de los radicales hidroxilo (OH) y en el secuestro de las especies reactivas de oxígeno producidas en condiciones de estrés (Ruz y Carrasco, 2013).

El zinc está ligado a la metalotioneína en condiciones fisiológicas normales. En condiciones de estrés oxidativo, el micronutriente se libera de su complejo con metalotioneína y se redistribuye en las células para ejercer acciones antioxidantes (Özcelik y Naziroglu, 2012; Marreiro *et al.*, 2017). La MTF-1, un factor de transcripción dependiente de zinc, activa la expresión del gen de la metalotioneína, que puede proteger a las células del estrés oxidativo (Marreiro *et al.*, 2017). Liang y Zhang (2015) observaron una mayor expresión de metalotioneína en el hígado de ratas que recibían suplementos de zinc (5 mg/kg de peso corporal por día), lo que favoreció los efectos antioxidantes y antiinflamatorios mediados por la metalotioneína. Sin embargo, los iones de zinc tienen una capacidad limitada para unirse a metalotioneína, que es

sensible a situaciones de estrés oxidativo. Este estrés oxidativo produce concentraciones elevadas de zinc libre e induce un estado prooxidativo. Una baja concentración de zinc también conduce al estrés oxidativo, ya que esta condición causa la muerte celular y promueve la producción de ROS (Maret, 2008).

1.2.9. Función intestinal del zinc

El zinc en la dieta es necesario para la función normal de la barrera intestinal (Alam *et al.*, 1994), ya que mantiene la integridad y la función de la misma; de hecho, la deficiencia de zinc altera la función de las células endoteliales, en tanto que el tratamiento de estas células con zinc evita la interrupción de la monocapa celular, inducida por el factor de necrosis tumoral (TNF; Hennig *et al.*, 1993). Algunos autores sugieren, que el mecanismo de esta actividad implica la estabilización de la estructura de la membrana (O'Dell, 2000) o el desplazamiento de metales redox activos, para prevenir el daño oxidativo de los radicales libres (Powell, 2000; Canali *et al.*, 2000). Se ha sugerido que el zinc dietético previene o mejora eficazmente la pérdida de integridad intestinal durante la desnutrición (Rodríguez *et al.*, 1996); el daño intestinal inducido por etanol (Lambert *et al.*, 2003); por las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (Sturniolo *et al.*, 2001) y la diarrea infecciosa (Alam *et al.*, 1994); además, reduce la permeabilidad intestinal de los lechones durante el destete (Zhang y Guo, 2009). Los efectos beneficiosos del zinc en la profilaxis y el tratamiento de la diarrea están bien documentados, tanto en cerdos (Carlson *et al.*, 2004) como en otras especies, incluidos los humanos (Prasad, 2012). Se ha informado que el zinc suplementario mejora las características de integridad del epitelio intestinal en una variedad de modelos experimentales y enfermedades del intestino humano (Alam *et al.*, 1994; Zhang y Guo, 2009). Sobre la base de estas funciones biológicas, el zinc puede ser un aditivo alimentario atractivo para aliviar los efectos negativos de las tensiones relacionadas con el intestino (Pearce *et al.*, 2015), ya que es esencial para la función normal de la barrera intestinal y la regeneración del epitelio intestinal dañado (Alam *et al.*, 1994).

Por razones de profilaxis de salud y para promover el crecimiento, los llamados niveles farmacológicos de óxido de zinc se utilizan a menudo en la alimentación de lechones destetados (Liu *et al.*, 2014). Se ha demostrado que el zinc tiene un impacto positivo en

la ganancia diaria de peso, en el período posterior al destete de los lechones, cuando se administra en las llamadas concentraciones farmacológicas (Sales, 2013). La suplementación con óxido de zinc en las dietas de iniciación mejora el crecimiento y la eficiencia alimenticia de los cerdos recién destetados (Carlson *et al.*, 1999). Esto se debe, en parte, a una reducción en la prevalencia de morbilidad post-destete, atribuida a la infección por *E. coli* enterotoxigénica en cerdos (Holm y Poulsen 1996). Se ha sugerido que el alto contenido de zinc en la dieta puede tener un efecto bacteriano anti-patogénico (Jensen-Waern *et al.*, 1998), al promover una población más diversa de coliformes entéricos en cerdos destetados (Katouli *et al.*, 1999). La flora bacteriana en la luz intestinal también tiene un efecto importante en la arquitectura de la mucosa (Thompson y Trexler, 1971), y el zinc es un factor importante en la replicación y el crecimiento celular, tanto de microorganismos como de enterocitos del epitelio veloso. Varios estudios, realizados en lechones, muestran que la suplementación dietética con ZnO puede prevenir o aliviar la diarrea, que es causada principalmente por *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC) y cepa K88 (Jensen-Waern *et al.*, 1998; Owusu-Asiedu *et al.*, 2003).

Se sabe, que la mejora en el rendimiento de crecimiento de los cerdos jóvenes puede estar relacionada con una mejor función intestinal (Li *et al.*, 2001). Se ha demostrado que la suplementación con óxido de zinc reduce la permeabilidad intestinal en lechones destetados, debido a que aumenta la cantidad y expresión de las proteínas de unión estrecha (Zhang y Guo, 2009). Cuando se administran niveles crecientes del complejo zinc-AA (220 y 320 mg/kg), aumentan la integridad del tracto gastrointestinal en comparación con los animales de control alimentados con 120 mg /kg de sulfato de zinc (Sanz-Fernandez *et al.*, 2014). Altos niveles de zinc en la dieta también evitaron un aumento de la permeabilidad paracelular intestinal en cobayas desnutridas (Rodriguez *et al.*, 1996). La suplementación con zinc previno la apertura de la unión estrecha en un modelo de colitis de rata (Sturniolo *et al.*, 2002) y redujo la permeabilidad intestinal, al tiempo que aumentaba la concentración y la expresión de proteínas de unión estrecha en lechones destetados (Zhang y Guo, 2009). Los estudios indican que las células Caco-2, cultivadas en medios agotados de zinc, tienen una cantidad reducida de uniones estrechas y un citoesqueleto comprometido (Finamore *et al.*, 2008). De manera

similar, la deficiencia de zinc reduce la expresión de la proteína de unión estrecha ileal, en un modelo de disfunción de la barrera intestinal inducida por el alcohol (Zhong *et al.*, 2010), y la suplementación con zinc impidió la apertura de estas uniones. La suplementación con zinc también induce la expresión de metalotioneínas en células Caco-2 (Wang *et al.*, 2013), que podrían actuar como antioxidantes debido a su capacidad para secuestrar especies reactivas de oxígeno e intermediarios de nitrógeno (Waeytens *et al.*, 2009). Además, el zinc aumenta la expresión y la concentración de sustancias antimicrobianas como las β -defensinas en las células IPEC-J2 (Mao *et al.*, 2013). En consecuencia, parece haber una variedad de mecanismos por los cuales el zinc en la dieta puede reducir la "filtración" del intestino. Aunque, también se ha demostrado que el alto contenido de zinc en la dieta aumenta la cantidad de mucina intestinal en cerdos (Liu *et al.*, 2014); Hedemann *et al.* (2006) sugieren que esto es independiente de la fuente de zinc.

Como se ha mencionado anteriormente, el zinc promueve la función de barrera intestinal normal y la regeneración del epitelio intestinal dañado (Alam *et al.*, 1994). Algunos estudios demuestran que la suplementación con zinc (450 mg kg⁻¹ de nano-ZnO y 3,000 mg kg⁻¹ de ZnO) proveen una protección en la morfología del intestino delgado, al aumentar la altura de las vellosidades (Pei *et al.*, 2018), lo que es consistente con los resultados informados por Long *et al.* (2017), quienes observaron que el suplemento de ZnOs de 500 mg kg⁻¹ mostró protección contra lesiones intestinales. En otros estudios, el ZnO aumentó el espesor de la mucosa, altura de la vellosidad y ancho de la vellosidad en el yeyuno (Li *et al.*, 2001). Por otra parte, la inclusión de ZnMet dio lugar a una reducción de diarreas y aumentó la altura de la vellosidad en el yeyuno. Sin embargo, la inclusión de ZnMet no mejoró el rendimiento de crecimiento de los cerdos (Bouwhuis, *et al.*, 2016). En un estudio realizado por Li *et al.* (2001), los cerdos que recibieron ZnO suplementario generalmente tuvieron mayor grosor de la mucosa y altura de la vellosidad, en los sitios proximal y medial del intestino delgado, con respecto a los cerdos que recibieron la dieta de control (Li *et al.*, 2001).

1.2.9.1. Características y causas que modifican el epitelio intestinal del cerdo

La superficie de la mucosa en el intestino delgado, del cerdo al nacer, está plegada y cubierta por vellosidades con forma de dedo que varían en altura desde 289 μm en el duodeno hasta más de 746 μm en el yeyuno medio y 537 μm en el íleon (Skrzypek *et al.*, 2005); sin embargo, en el día 38 (3 días después del destete) la altura de las vellosidades son bastante diferentes, con un rango de 350 μm en el duodeno a 314 μm en el yeyuno medio y 282 μm en el íleon. En general, después del nacimiento hay un alargamiento inicial de las vellosidades, luego un acortamiento gradual con el tiempo, dependiendo de la edad y la ubicación en los diversos segmentos intestinales. Por ejemplo, comparando los segmentos del intestino delgado entre sí, Marion *et al.* (2002) encontraron que la altura de las vellosidades en el intestino delgado proximal era un 17% mayor ($P < .05$) a los 7 días de edad que en el intestino delgado medio y distal; en contraste, a los 21 días, la ubicación en los diversos segmentos intestinales no tuvo efecto en la altura de las vellosidades. Gu *et al.* (2002) informaron que la edad de los lechones tuvo un efecto significativo sobre la altura de las vellosidades en el duodeno, el yeyuno distal y el íleon, y que las vellosidades más cortas ocurrieron el día 29, mientras que la altura de las vellosidades en el yeyuno proximal no se vio afectada por la edad de los lechones.

En los cerdos no destetados, la profundidad de la cripta es un indicador de la tasa de producción de células de la cripta, así como un indicador de la madurez funcional de los enterocitos vellosos (Hampson, 1986). Un aumento en la producción de células en la cripta, es generalmente una respuesta a una tasa más alta de pérdida de células en las vellosidades y conduce a una mayor profundidad de la cripta (Kenworthy, 1976; Hampson, 1986; Cera *et al.*, 1988; Pluske *et al.*, 1997)

La profundidad de la cripta, a lo largo del intestino delgado, aumenta con la edad de los lechones (Hampson, 1986; Kelly *et al.*, 1991; Marion *et al.*, 2002). Según los estudios de Hampson (1986), la profundidad de las criptas osciló entre 131 μm y 199 μm en el intestino delgado proximal, entre 126 y 168 μm en el intestino delgado medio y entre 96 y 173 μm en el intestino delgado distal. Kelly *et al.* (1991) encontraron una disminución significativa ($P < 0.05$) en la profundidad de la cripta desde el intestino delgado proximal al distal. En contraste, Marion *et al.* (2002) informaron que el sitio a lo largo del intestino

delgado no tuvo un efecto significativo en la profundidad de las criptas en los lechones lactantes.

La relación entre la altura de la vellosidad y la profundidad de la cripta (relación vellosidad: cripta) indica, que una baja proporción de vellosidades: criptas puede indicar una atrofia de vellosidades asociada con un aumento en la tasa de pérdida de células del vértice de vellosidades, que concurre con una mayor producción de células en las criptas y, por lo tanto, una mayor profundidad de las criptas. Una mayor proporción de vellosidades: criptas sugiere un estado más diferenciado del intestino (Hampson, 1986; Pluske *et al.*, 1997; Cera *et al.*, 1988; Tang *et al.*, 1999). Debido a que en lechones no destetados las vellosidades se acortan y las criptas se profundizan con la edad, la proporción de vellosidades: criptas se hace más pequeña. Hampson (1986) encontró que la proporción de vellosidades: criptas en lechones amamantados disminuye gradualmente en aproximadamente un 50% entre los 21 y los 32 días de edad (relaciones 8: 1 y 4: 1, respectivamente); sugiriendo que esta reducción gradual puede ser resultado de una disminución en el contenido de nutrientes de la leche de la cerda. Varios grupos de investigación informaron aumentos en la profundidad de las criptas que van del 10% al 50% en los primeros 4 a 5 días posteriores al destete (Hampson, 1986; Cera *et al.*, 1988; Kelly *et al.*, 1991; Tang *et al.*, 1999; Verdonk *et al.*, 2007). Hampson (1986) reportó un aumento constante en la profundidad de las criptas entre los 21 a 32 días de edad en lechones destetados y no destetados. Sin embargo, el aumento fue mucho mayor ($P < 0.01$) en los lechones destetados, especialmente en la mitad distal del intestino delgado. Cuando contó las columnas celulares, descubrió que la atrofia de las vellosidades se asociaba con una reducción en el número de enterocitos que las recubren, debido a un aumento en la tasa de pérdida de células del vértice de la vellosidad o una reducción en la producción de células en las criptas. Además, sugirió que el aumento en la profundidad de la cripta durante el período posterior al destete se debió al aumento de la producción de células de la cripta. El aumento en la producción de células de la cripta contrarrestó la tasa de reducción en la altura de las vellosidades y eventualmente igualó la tasa de pérdida de células de las vellosidades. Kelly *et al.* (1991) informaron que la profundidad de las criptas era similar en cerdos criados por las cerdas a los 14 y 22 días de edad, pero tendió a aumentar en

los grupos destetados en todos los sitios a lo largo del intestino delgado. Este efecto fue significativo ($P < 0.05$) a los 7 días después del destete. Por otro lado, Hall y Byrne (1989), determinaron la tasa de producción de células de la cripta al contar el número de células epiteliales de la cripta detenidas en metafase y la expresaron como células producidas por cripta por hora, calculadas a partir de una línea de regresión de las células bloqueadas en la metafase acumulada en función del tiempo. Ellos encontraron que una disminución en la tasa de producción de células de la cripta estaba asociada con la atrofia de las vellosidades. Como la profundidad de la cripta se redujo 3 días después del destete, sugirieron que el acortamiento de las vellosidades fue causado por una tasa más baja de renovación celular. Van Beers-Schreurs *et al.* (1998), McCracken *et al.* (1999), Spreeuwenberg *et al.* (2001), Marion *et al.* (2002) y Verdonk (2006) encontraron una disminución transitoria inicial en la profundidad de la cripta o sólo un efecto marginal del destete en la profundidad de la cripta. Brown *et al.* (2006) observaron una disminución ($P < 0.05$) en la profundidad de las criptas duodenal, yeyunal e ileal entre los días 1 y 3 después del destete, y la profundidad de la cripta no volvió a los valores iniciales encontrados al destete, durante los 25 días posteriores al mismo. Tanto Marion *et al.* (2002) como Brown *et al.* (2006) interpretaron el rápido descenso y la lenta recuperación en la profundidad de la cripta como una estimulación antigénica reducida del epitelio veloso en sus experimentos. Esto se apoya en el hallazgo anterior de Miller *et al.* (1986), quienes informaron criptas más cortas, en cerdos destetados en un ambiente con menor carga antigénica que en cerdos destetados en un ambiente que tuvieron una carga antigénica mayor, lo que sugiere que la tasa de renovación epitelial puede depender de el nivel de exposición a patógenos. Los estudios realizados por Hampson *et al.* (1985) demostraron, que el proceso de destete se acompaña de aumentos significativos en el número de patógenos como *Escherichia coli* hemolítica y rotavirus, así como de una reducción de lactobacilos favorables en el intestino delgado de los lechones. La invasión del intestino por patógenos conduce al daño de las células epiteliales (Gaskins, 1997; Brown *et al.*, 2006). El intestino puede responder a esto al aumentar su tasa de renovación epitelial (Gaskins, 1997) afectando así la arquitectura de las vellosidades y las criptas. Como consecuencia de los cambios posteriores al destete en la altura de las vellosidades y la

profundidad de la cripta, la relación vellosidad: cripta es significativamente menor en lechones destetados que en lechones no destetados. La atrofia de la vellosidad parece estar asociada con un aumento en la tasa de pérdida de células vellosas o una disminución en la producción de células de la cripta o ambos. Estos tienen el mayor efecto en la arquitectura de las vellosidades y criptas (Pluske *et al.*, 1997). Kelly *et al.* (1991) observaron que en los cerdos destetados a los 14 días de edad la proporción de vellosidades: criptas era significativamente menor ($P < .001$) respecto de los cerdos criados por las cerdas hasta los 21 días de edad (relación de 2.44 vs. 6.62, respectivamente). Hampson (1986) informó que los valores más bajos de la relación vellosidad: cripta (1.5 a 2.0 a lo largo del intestino delgado) ocurrieron aproximadamente 5 días después del destete y permanecieron iguales hasta al menos 11 días después del mismo. Sugiriendo que, después de este breve período, existía una relación dinámica entre la producción celular y la pérdida celular a lo largo del Intestino delgado, para establecer una proporción óptima de altura de las vellosidades y la profundidad de la cripta, vinculada a la dieta del animal; lo que requiere al menos cinco semanas después del destete.

El destete natural ocurre alrededor de la semana 17; lo cual fue determinado durante un período de tres años a partir de 37 lactaciones en cerdos domésticos en libertad (Jensen y Recén, 1989). El proceso normal, es que las vellosidades se acorten antes del destete natural (Hampson, 1986). Los procesos de manejo del destete, antes de la semana 17, pueden tener una influencia significativa en la morfología de las vellosidades y las células epiteliales de la cripta. El estrés del destete puede causar cambios morfológicos, como la atrofia de las vellosidades y la hipertrofia de las criptas, que pueden durar hasta 12 días (Kenworthy, 1976; Hampson, 1986; Li *et al.*, 1991). Se ha demostrado que la edad de los lechones en el destete influye en el período de recuperación de la atrofia de las vellosidades (Gu *et al.*, 2002). Cera *et al.* (1988) informaron una disminución dramática de la altura de las vellosidades yeyunales dentro de los tres días posdestete en los grupos destetados tanto a los 21 como a los 35 días; a partir de entonces, la altura de las vellosidades aumentó posteriormente. En los cerdos destetados a los 35 días, a los 7 días posdestete las vellosidades habían cambiado su forma de dedos a una lengua, y su altura había regresado a los niveles

previos al destete. Por el contrario, en cerdos destetados a los 21 días, la recuperación de las vellosidades fue mucho más lenta. Las vellosidades más largas, claramente evidentes a los 14 días después del destete, no tenían la característica de la estructura morfológica alargada y angosta durante el período previo al destete. En cambio, eran alargados y aplanados. La vellosidad, posteriormente cambió para tener un aspecto en forma de lengua a los 28 días después del destete. Las respuestas de adaptación morfológica al destete en el intestino delgado, caracterizadas por la transformación de una población de vellosidades como dedos a vellosidades compactas en forma de lengua, se asocian con un aumento en el área de la superficie luminal; este proceso ocurre más rápidamente en lechones destetados después de los 28 días de edad (Cera *et al.*, 1988).

Hall *et al.* (1989) informaron que el destete tardío, a los 56 días de edad, tuvo poco efecto sobre la estructura y función de las vellosidades. Gu *et al.* (2002) examinaron la influencia de la edad al destete sobre los cambios en el desarrollo intestinal. Destetaron lechones a cuatro edades: 17, 21, 28 y 35 días, respectivamente, y su experimento terminó en el día 50. Descubrieron que la morfología del intestino delgado, cambió más después del destete, cuando la edad del destete era más temprana. La altura de las vellosidades en el yeyuno proximal de lechones destetados en el día 17 disminuyó y fueron más cortas el día 5 después del destete. Se requirieron 11 días posdestete para que la altura de las vellosidades volviera a la normalidad, mucho más tiempo que en los lechones destetados más tarde. Cuando los lechones fueron destetados a los 28 días de edad, la altura de las vellosidades yeyunales proximales no disminuyó, y 15 días después del destete aumentó a 111% respecto de la altura del destete. Gu *et al.* (2002) también encontraron que, en lechones destetados a los 35 días, la altura de las vellosidades yeyunales proximales aumentaba constantemente con el tiempo, es decir, hasta que el experimento terminó a los 50 días de edad. En contraste, Marion *et al.* (2002) demostraron que el destete temprano, a los 7 días, causó una atrofia irrecuperable de la vellosidad en el intestino delgado. Encontraron que la altura de las vellosidades disminuyó 60% de los valores previos al destete, tres días después de éste, y se mantuvo en ese nivel hasta 14 días posdestete. Así, parece que los cerdos destetados antes de los 28 días de edad no se recuperan completamente de la atrofia

de las vellosidades, mientras que los cerdos destetados a los 28 días o más tarde, se recuperan fácilmente (Wijtten *et al.*, 2012). Sin embargo, la reducción de la altura de las vellosidades en lechones no destetados de edad comparable apoya la hipótesis de Wijtten *et al.* (2012), de que la gravedad de la atrofia de las vellosidades después del destete es similar para los cerdos destetados de 1 a 4 semanas de edad, teniendo en cuenta que también se produce una reducción natural de la altura de las vellosidades en cerdos no destetados hasta las 4 semanas de edad.

Estudios recientes han demostrado que, en cerdos destetados en el día 21, la altura de las vellosidades y la proporción de vellosidades: criptas en los días 3 y 7 después del destete fueron menores que en la etapa previa al destete (Hu *et al.*, 2013; Xiao *et al.*, 2014). Las vellosidades más cortas y las criptas más profundas confirman el deterioro de la estructura intestinal inducida por el destete. Aun así, la altura de las vellosidades y la profundidad de la cripta volvieron a sus valores previos al destete el día 14 después del mismo. Sin embargo, la recuperación de la función de la barrera intestinal fue más lenta que la de la morfología de la mucosa intestinal (Hu *et al.*, 2013; Xiao *et al.*, 2014). Los resultados de Hu *et al.* (2013) indican que el destete temprano indujo un deterioro sostenido en la barrera intestinal, medido por la disminución de la expresión del ARNm de las proteínas de unión estrecha y la expresión regulada al alza de las citocinas proinflamatorias. La altura de las vellosidades y la profundidad de la cripta muestran cambios de desarrollo notablemente interdependientes. Por lo tanto, su medida morfométrica no puede considerarse individualmente; en su lugar, debe evaluarse la proporción de vellosidad: cripta (Al *et al.*, 2015).

La edad impulsa el proceso de maduración del intestino delgado, pero los factores exógenos, especialmente el cambio de dieta al destete, son moduladores importantes. Los datos disponibles muestran que el destete de lechones, a edades menores a los 28 días, tiene un efecto importante en la estructura del epitelio intestinal, especialmente en las vellosidades y criptas. Por lo tanto, un tracto gastrointestinal estable y morfológicamente maduro es dependiente de la edad, y los lechones de destete a los 28 días o más tarde deberían permitir una transición segura de la leche al alimento sólido. La relación villosidad: cripta, en lugar de la altura de las vellosidades o la

profundidad de la cripta, debe considerarse como una medida única para evaluar la madurez del intestino delgado y la salud en los cerdos (Al *et al.*, 2015).

1.2.10. Efecto del estrés calórico en la morbilidad y desempeño productivo de los animales

El estrés térmico es el resultado de la incapacidad de mantener un equilibrio entre la producción y la pérdida de calor y depende en gran medida de las condiciones ambientales (Volodina *et al.*, 2017). La exposición prolongada a temperaturas ambientales elevadas causa estrés térmico en humanos y animales (Kones, 2011), lo que afecta negativamente la salud humana, el bienestar animal y la producción ganadera (Cui *et al.*, 2016), esto puede provocar manifestaciones clínicas que pueden variar desde la exacerbación de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión (Fonseca *et al.*, 2015) o la alteración de la barrera intestinal (Xu *et al.*, 2015).

Las enfermedades crónicas y agudas relacionadas con el calor, incluido el golpe de calor, continúan siendo una consecuencia importante del calentamiento global con la probabilidad de una mayor incidencia, dados los actuales modelos ambientales predictivos (Ganesan *et al.*, 2017). El estrés por calor contribuye a una mayor morbilidad y mortalidad en humanos y animales, y es un desafío económico agrícola, porque reduce la productividad del ganado (Volodina *et al.*, 2017). Además de los efectos perjudiciales para la salud humana, el estrés térmico produce pérdidas agrícolas de aproximadamente \$2.4 billones de dólares anuales, debido a pérdidas en la producción (Key y Marquardt, 2014) y los costos asociados con la atención médica y el mantenimiento del bienestar animal (St-Pierre *et al.*, 2003). Se estima que la industria porcina de EUA pierde más de \$900 millones de dólares anuales, principalmente por la disminución de la producción de carne (Baumgard y Rhoads, 2013) y la reducción de la fertilidad (Nteeba *et al.*, 2015). En los cerdos, el estrés calórico, disminuye la ingesta de alimentos, la ganancia de peso corporal y la calidad de la carne, lo que puede explicar las grandes pérdidas económicas (Cruzen *et al.*, 2015).

Los cerdos experimentan estrés calórico cuando la temperatura ambiente excede su zona térmica neutral (16-22 °C para los cerdos en crecimiento y finalización; Coffey *et al.*, 1995). En comparación con otros animales, los cerdos son más sensibles a estrés

calórico debido a su alta producción de calor metabólico, la deposición rápida de grasa y la falta de glándulas sudoríparas (Dallaire *et al.*, 1996).

1.2.10.1. Efectos fisiológicos y conductuales del estrés calórico

1.2.10.1.1. Efectos conductuales del estrés calórico. Los cerdos sometidos a grandes desafíos de temperatura ambiente tienden a reducir la nutrición y la ingesta calórica (Cui *et al.*, 2016); ésta, es una respuesta altamente conservada entre las especies bajo estrés calórico (Pearce *et al.*, 2014). Se cree que los animales reducen el consumo de alimento para bajar la producción de calor metabólico (Renaudeau *et al.*, 2013), en lo que las secreciones de neuropéptidos del hipotálamo y los intestinos también pueden estar involucradas. La reducción del consumo de alimento debido a estrés calórico puede estar mediada principalmente por la activación de la secreción de ghrelina periférica (Lei *et al.*, 2013); en pollos de engorda estresados se observó que los niveles de ARNm de ghrelina aumentaron en el estómago e intestinos después del estrés agudo, junto con una disminución en la abundancia de ARNm de la enzima colecistoquinina (CCK) en el duodeno y el hipotálamo (Lei *et al.*, 2013). Recientemente, Cui y Gu (2015), demostraron que el estrés calórico crónico leve (30°C durante tres semanas) reduce la ingesta de alimento y el aumento diario de peso corporal en los cerdos de finalización; en paralelo, aumenta de la temperatura rectal, la tasa de respiración y el cortisol plasmático, disminuye la triyodotironina libre en plasma y la hormona del crecimiento; estos parámetros son comúnmente considerados indicadores de las consecuencias del calor en la fisiología animal (Morera *et al.*, 2012). A diferencia del estrés agudo (40-42°C, menos de 24 h), el estrés crónico (33-35 °C, más de 24 h), plantea un desafío distinto para los animales (Cui y Gu, 2015). En comparación con la hipertermia e incluso la muerte causada por estrés agudo, el estrés crónico puede tolerarse durante un período de tiempo más prolongado (semanas) (Horowitz, 2002). Sin embargo, los cambios fisiológicos en respuesta al estrés crónico en varias especies, incluidos los cerdos en finalización, sugiere que el estrés crónico leve altera el rendimiento y la fisiología de los animales (Hao *et al.* 2014). Al respecto, se sabe que cuando los animales son expuestos a un ambiente cálido se ajustan diversos mecanismos fisiológicos en el sistema termorregulador (Cui *et al.*, 2016). También, se

ha sugerido que la exposición prolongada a altas temperaturas promueve daño en las proteínas de las células (Mcenely *et al.*, 2004); esto impide la función celular, lo que lleva a la su apoptosis (Davies, 2001). Por lo tanto, estas proteínas dañadas se deben retirar para la supervivencia celular (Cui *et al.*, 2016); además, recientemente se ha informado que 12 h de estrés por calor conducen al estrés oxidativo en cerdos (Ganesan *et al.*, 2017). Desde hace tiempo se sabe que el estrés oxidativo puede promover la señalización inflamatoria (Ambade y Mandrekar, 2012). En este sentido, se ha informado que la exposición crónica al calor aumenta el estrés oxidativo (Cui *et al.*, 2016).

1.2.10.1.2. Cambios Hormonales. La respuesta al estrés calórico es un proceso biológico complejo que involucra muchas proteínas. Para sobrevivir en un ambiente de alta temperatura, los animales han desarrollado respuestas específicas a la hipertermia mediante la regulación de los sistemas endocrinos; al respecto, Cui y Gu (2015) observaron que el estrés calórico crónico reduce la triyodotironina y la hormona de crecimiento en cerdos estresados; esto también ha sido informado en vacas Holstein y ganado sometido a estrés por calor (Pereira *et al.*, 2008). La disminución de las hormonas tiroideas junto con la disminución del nivel de la hormona de crecimiento plasmática (GH) tiene un efecto sinérgico para reducir la producción de calor (Cui y Gu, 2015).

Una respuesta a factores estresantes agudos es la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), que da lugar a la elevación de los niveles de hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual estimula la parte anterior de la hipófisis para liberar hormona corticotrópica (ACTH) y otros péptidos. La ACTH elevada estimula la liberación de glucocorticoides desde la corteza suprarrenal hacia la sangre de los animales de granja estresados (Dantzer y Morméde, 1983). La activación del eje HPA y el consiguiente aumento de las concentraciones circulantes de cortisol, es una de las respuestas más comunes e inespecíficas de un animal bajo condiciones de estrés (Silanikove, 2000). La liberación de cortisol estimula las respuestas fisiológicas y metabólicas necesarias para optimizar la capacidad del animal para superar un factor estresante al aumentar la disponibilidad de energía (Sapolsky *et al.*, 2000), de hecho,

Becker *et al.* (1997) informaron un aumento en los niveles de cortisol en cerdos en finalización con exposición aguda al calor (34°C durante 4 h).

1.2.10.1.3. Efecto del estrés térmico sobre el intestino. El tracto gastrointestinal desempeña la función crítica de absorber selectivamente nutrientes y agua (Pearce *et al.*, 2014), actuando como una barrera defensiva contra los patógenos endógenos y dietéticos, así como contra los compuestos tóxicos (Hirata *et al.*, 2007). El estrés calórico agudo afecta negativamente la barrera y función intestinal (Cui y Gu, 2015), provocando una mayor permeabilidad intestinal en diversas especies de mamíferos (Lambert *et al.*, 2002); facilitando la difusión pasiva de moléculas pequeñas (por ejemplo, D-lactato) y grandes (por ejemplo, lipopolisacárido, LPS), así como algunas endotoxinas desde la luz gastrointestinal a la sangre, provocando un aumento progresivo de la endotoxemia concomitante con daño y pérdida de la función intestinal (Pearce *et al.*, 2014). Los cambios en las funciones y la integridad gastrointestinal podrían ser perjudiciales para la salud, el rendimiento y el bienestar de los mamíferos (Cui y Gu, 2015). La salud intestinal es de gran importancia en la producción animal, y el tracto gastrointestinal es muy sensible al estrés calórico (Kregel, 2002). Cuando los mamíferos están sometidos a estrés calórico redistribuyen la sangre a la periferia para maximizar la disipación de calor radiante; la consecuencia es, que el intestino recibe un flujo sanguíneo y de nutrientes reducido y esto puede comprometer la barrera intestinal (Pearce *et al.*, 2014). El intestino también puede experimentar una lesión isquémica (Pearce *et al.*, 2014); por lo tanto, el estrés calórico crónico puede reducir la integridad y la función intestinal (Cui y Gu, 2015). El estrés calórico agudo causa hipoxia e inflamación del epitelio intestinal (Qi *et al.*, 2011), afectando de manera negativa la función de las proteínas de las uniones estrechas (TJ, por sus siglas en inglés) del epitelio intestinal, incluidas las cadenas ligeras de miosina (MLC), ocludina, claudina y MLC quinasa (MLCK) (Pearce *et al.*, 2013b), que son responsables de mantener la función y la integridad intestinal. Como resultado del estrés calórico agudo, las membranas celulares y las uniones estrechas se pueden dañar, lo que lleva a un aumento de la permeabilidad intestinal; esto también se conoce como "intestino permeable" (Lambert *et al.*, 2002). También se ha informado que el estrés calórico

reduce la ingesta de alimento en cerdos y las consecuencias perjudiciales también pueden ocasionadas por sus efectos detrimentales sobre la integridad intestinal (Pearce *et al.*, 2013a)

Se han identificado 53 proteínas en el intestino delgado que se ven afectadas por el estrés calórico; estas proteínas están involucradas en la respuesta y defensa al estrés, la estructura y motilidad celular, el metabolismo de la glucosa y la energía, acción antioxidantes, apoptosis celular, absorción y transporte de nutrientes y regulación de genes (Cui y Gu, 2015).

El tracto gastrointestinal es un órgano metabólicamente activo que consume cantidades considerables de energía (Cant *et al.*, 1996). El estrés calórico afecta la expresión de enzimas claves involucradas en el metabolismo intestinal de glucosa y energía, incluyendo Fosfoglucomutasa 2 (PGM2), Malato dehidrogenasa (MDH2), NADH dehidrogenasa 1 alfa subcomplejo sub unidad 10 (NDUFA10), NADH-coenzima Q reductasa (NDUFS3), NADH-ubiquinona oxidoreductasa (NDUFS), ATP sintasa subunidad alfa mitocondrial (ATP5A1) y ATP sintasa subunidad beta mitocondrial (ATP5B); la PGM2 y MDH2 participan en la glucólisis y en el ciclo del ácido cítrico, respectivamente; ambas disminuyen en animales sometidos a estrés calórico (Cui y Gu, 2015), sugiriendo que el estrés calórico hace más lento el metabolismo energético.

1.2.10.1.4. Proteínas de choque térmico. El estrés calórico da como resultado una mayor expresión de proteínas de choque térmico (HSP) (Zhang *et al.*, 2002). Las HSP son una familia de proteínas que restauran la homeostasis de proteínas y contribuyen a la supervivencia celular (Cui *et al.*, 2016). La exposición a estrés calórico crónico se asocia con un aumento en la síntesis de HSP, que protege a las células contra la hipertermia (Horowitz y From, 2000); por lo tanto, estas proteínas tienen diversas funciones, que incluyen el acompañamiento, el plegamiento y transporte de proteínas, la inhibición de la apoptosis celular y la protección de las células contra el estrés térmico u oxidativo (Horowitz y Robinson, 2007). Un aumento en las HSP es una respuesta característica del choque térmico (Lindquist, 1986) y los estudios han demostrado que la proteína de choque térmico 70 (HSP70) puede ser un indicador de estrés por calor en diferentes especies (Sirotkin y Bauer, 2011). También se ha

informado, que la HSP y las proteínas de fase aguda están implicadas en la respuesta al estrés y la defensa inmune (Cui *et al.*, 2016).

1.2.10.1.5. Efecto del estrés calórico sobre el músculo. Estudios en diversas especies han indicado que el crecimiento muscular también se ve afectado por alteraciones en la fisiología muscular relacionadas con el estrés calórico (Locke y Celotti, 2014). Los efectos del estrés calórico sobre la proliferación, el crecimiento y la apoptosis de los células satélite del músculo esquelético, podrían desempeñar un papel crucial en la determinación de su impacto sobre la fisiología muscular (Gao *et al.*, 2015). Al respecto, se sabe que el número de células depende del equilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular, mientras que el tamaño celular depende del crecimiento celular (Tumaneng *et al.*, 2012). Se ha informado que el estrés calórico puede inducir la detención de la división celular, y la exposición de las células a estrés agudo o crónico induce la muerte celular por apoptosis, necrosis o autofagia (Zhang *et al.*, 2012). Los cerdos en crecimiento son muy susceptibles a estrés calórico, disminuyendo su rendimiento productivo (Pearce *et al.*, 2013a); así como la ingesta y retención de nitrógeno (Renaudeau *et al.*, 2013). Además, en los cerdos estresados se alteran las respuestas metabólicas, disminuyendo la producción de calor y el comportamiento de alimentación, en comparación con cerdos criados en condiciones termo neutrales (Renaudeau *et al.*, 2013).

1.2.10.1.6. Efectos del estrés calórico en la cerda en actividad reproductiva. Las cerdas responden al estrés térmico con un aumento de la temperatura rectal, la frecuencia respiratoria y la temperatura de la piel, y tienden a reducir su actividad, lo que puede cambiar su composición corporal, aumentando la proporción adiposa respecto de la muscular (Lucy y Safranski, 2017); estos mismos autores, sugirieron que el estrés calórico afecta, de manera particular la preñez, afectando en el largo plazo a la descendencia. Las cerdas bajo estrés calórico reducen su consumo de alimento (Renaudeau *et al.*, 2012), lo que produce un balance energético negativo, pérdida de la condición corporal y problemas reproductivos asociados a una función ovárica inadecuada, que se manifiesta en anestro, intervalo prolongado de destete a celo, bajo

índice de partos y tamaño pequeño de camada (Nardone *et al.*, 2006); disminución en la producción de leche, que puede afectar negativamente el crecimiento de los lechones durante la lactancia y su peso al destete (Quiniou y Noblet, 1999). En la etapa temprana de gestación, el estrés calórico aumenta la mortalidad embrionaria (Wildt *et al.*, 1975), lo que repercute en la tasa de partos y el tamaño de la camada (Nardone *et al.*, 2006); también se ha informado que aumenta la cantidad de lechones nacidos muertos (Wegner *et al.*, 2016) y reduce el peso de los lechones al nacimiento (Lucy *et al.*, 2012). Los efectos del estrés calórico a largo plazo pueden ser mayores, ya que durante el embarazo puede causar un daño en el desarrollo de la descendencia, que se manifestará en las siguientes etapas productivas del cerdo (Lucy y Safranski *et al.*, 2017).

1.2.10.1.7. Efecto del estrés calórico sobre la respuesta inmune. El estrés térmico se considera uno de los principales factores que imponen impactos negativos en la producción y la reproducción en los animales de granja. Además, también altera las funciones inmunológicas del animal y los hace susceptibles a enfermedades infecciosas (Inbaraj *et al.*, 2016). En la producción animal, el impacto económico negativo de la enfermedad se ve reforzado en los animales estresados (Dohms y Metz, 1991). En particular, el estrés por calor es uno de los factores cruciales que afectan la productividad del ganado (Rivington *et al.*, 2009) ya que suprime el sistema inmune y puede conducir a un aumento en la aparición de la enfermedad en presencia de un patógeno (Salak y McGlone, 2007).

Las reacciones de adaptación a los factores estresantes pueden implicar la movilización de una variedad de respuestas fisiológicas, incluida la respuesta inmune (Dohms y Metz, 1991). El eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal es la vía de estrés mejor caracterizada. El elemento central de esta respuesta adaptativa es la elevación de glucocorticoides inducida por ACTH, que produce efectos gluconeogénicos, antiflogísticos e inmunosupresores (Dohms y Metz, 1991). Dentro de los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides se encuentran: suprimir la proliferación de linfocitos, la producción de IL-2 y la función de neutrófilos (Salak *et al.*, 1993), inhibir las citocinas proinflamatorias, concretamente TNF- α , IL-6, IL-8, que se requieren para

iniciar una respuesta inmune innata mediante la inhibición de la vía p38 MAPK que ayuda a mantener su estabilidad (Abraham *et al.*, 2006) e inhibir la liberación de IL-12 e IFN γ que son las principales citoquinas implicadas en la inmunidad mediada por células basadas en Th1 (Elenkov *et al.*, 1996). Además, la expresión de los receptores de IL-12 en las células NK y las células Th1 está regulada negativamente por los glucocorticoides (Wu *et al.*, 1998) y, por lo tanto, la función inmune se desplaza de Th1 a Th2, por lo que se considera que el estrés por calor actúa para desplazar la función inmune adaptativa de la inmunidad humoral mediada por células y, por lo tanto, debilita la función inmune del animal (Inbaraj *et al.*, 2016). Dohms y Metz (1991) encontraron que la administración exógena de glucocorticoides aumenta la susceptibilidad a la enfermedad, activa infecciones latentes, provoca involución del tejido linfoide, altera los perfiles sanguíneos y circulatorios de las células del sistema linfomieloide, mejora o suprime funciones inmunes y suprime la función y expresión del MHC-II.

Muchos estudios han demostrado que HSP70 protege a las células de diversos tipos de estrés (Oyake *et al.*, 2006). Sin embargo, en los últimos años, un creciente cuerpo de evidencia sugiere que la HSP70 extracelular puede servir como una señal de peligro para el sistema inmune innato y que puede contribuir al establecimiento de enfermedades autoinmunes (Luo *et al.* 2008; Zhong *et al.*, 2012).

Por otro lado, el estrés térmico reduce el flujo sanguíneo al intestino, disminuye la integridad del epitelio intestinal, provocando la descamación y reducción de la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas (Yu *et al.*, 2013). Además, los componentes inmune innato como barrera mucosa, receptores tipo Toll (TLR), IgA secretora, producción de linfocitos intraepiteliales intestinales (Deng *et al.*, 2012), expresión de citoquinas responsables de la respuesta inmune humoral y mediada por células, se reducen en el intestino debido al estrés por calor. La reducción de la función inmune intestinal permite la translocación bacteriana al nódulo linfático mesentérico (Liu *et al.*, 2012). Además el estrés térmico reduce el peso relativo de los órganos linfoides como el bazo, el timo y la bolsa cloacal (Aengwanich, 2008).

1.2.10.1.8. Efecto del estrés calórico sobre el metabolismo energético. El estrés representa la reacción del cuerpo ante estímulos que alteran su homeostasis, a menudo

con efectos perjudiciales (Khansari *et al.*, 1990). La respuesta animal a un estrés, implica gasto de energía para eliminar o reducir su impacto, lo que aumenta sus requerimientos energéticos para mantenimiento en detrimento de la energía destinada a la producción (Collier *et al.*, 2017); sin embargo, el estrés no afecta de manera uniforme el balance de energía. Dependiendo del estrés, el impulso fágico puede aumentar (embarazo, lactancia, frío) o disminuir (calor, social, inmune, partos); asimismo, en algunos casos el gasto de energía es aumentado (embarazo, lactancia, frío, estrés inmune) o disminuido (ayuno y calor) por factores estresantes (Collier *et al.*, 2017). Los cerdos estresados por carga calórica generalmente tienen un nivel de actividad deprimido, su comportamiento es estar acostado y, por lo tanto, tienen significativamente menos períodos de alimentación y actividad física (Hicks *et al.*, 1998), por lo que disminuyen la ingesta de alimento para reducir la producción metabólica de calor y mantener la homeotermia, lo que resulta en un crecimiento más lento. Es bien sabido, que los cerdos criados en condiciones de estrés por calor tienen una masa muscular reducida y un tejido adiposo aumentado (Collin *et al.*, 2001), ya que la temperatura ambiente elevada promueve la deposición de lípidos en la grasa dorsal y visceral. De acuerdo con Le Bellego *et al.* (2002), el estrés por calor disminuye la deposición de proteínas para reducir la producción metabólica de calor; por lo tanto, se dispone de más energía para la deposición de grasa, dando como resultado un aumento en el contenido de grasa en la canal, lo que concuerda con un meta-análisis de publicaciones (1970-2009) que reveló que el efecto del estrés térmico en el consumo de alimento y el crecimiento de los cerdos es más pronunciado en los últimos años, apoyando la hipótesis de que la selección genética para el crecimiento y los rasgos de la canal magra aumenta la sensibilidad térmica del cerdo (Renaudeau *et al.*, 2011).

Los ácidos grasos utilizados para sintetizar triglicéridos (TG) se derivan principalmente de una síntesis nueva en los tejidos adiposos de los cerdos (O'Hea y Leveille, 1969), sin embargo el estrés calórico deprime las actividades de la enzima málica (ME) y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) en la grasa dorsal y grasa visceral de los cerdos (Rinaldo y Le Dividich, 1991); incluso, a un nivel similar de consumo de alimento, la actividad de la acetil-CoA-carboxilasa (ACC) es menor en los cerdos estresados por calor (Kouba *et al.*, 1999), estos hallazgos indican que la nueva síntesis

de ácidos grasos se inhibe en la grasa dorsal y la grasa visceral de los cerdos estresados por el calor. Otra fuente de ácidos grasos utilizada para sintetizar triglicéridos son las lipoproteínas ricas en triglicéridos plasmáticos (por ejemplo, quilomicrones intestinales y lipoproteína hepática de muy baja densidad), por acción de la lipoproteína lipasa (O'Hea y Leveille 1969, Steffen y Frobish 1978), esta enzima tiende a aumentar su concentración en la grasa visceral de cerdos con estrés calórico (Kouba *et al.*, 2001; Sanders *et al.*, 2009), lo que indica que los tejidos adiposos de los animales hipertérmicos tienen una mayor capacidad para absorber y almacenar triglicéridos intestinales y derivados del hígado (Baumgard y Rhoads, 2013); por lo tanto, la exposición crónica de los cerdos en crecimiento a una temperatura ambiental alta mejora el metabolismo de los lípidos en el hígado (producción de lipoproteína hepática de muy baja densidad) y el tejido adiposo (actividad lipoproteína lipasa), y como consecuencia la absorción y el almacenamiento de triglicéridos plasmáticos se facilita en el tejido adiposo, lo que da como resultado una mayor cantidad de grasa (Kouba *et al.*, 2001).

1.2.10.1.9. Efectos del estrés calórico sobre el desempeño productivo del cerdo (reproductivo y productivo). El ambiente térmico afecta a todos los animales y, por lo tanto, representa el factor de estrés más grande en la producción animal (Collier *et al.*, 2017). Las diferentes especies animales tienen una zona termo neutral en donde son capaces de manifestar su potencial productivo; esta se define como la zona de temperatura ambiental con una producción de calor mínima a temperatura corporal constante; arriba de esta zona, se eleva la temperatura central y los cerdos se estresan por calor (Mount *et al.*, 1979). En comparación con otras especies animales de granja, los cerdos son más sensibles a las altas temperaturas ambientales porque no pueden sudar y no jadean muy bien, respondiendo al estrés calórico mediante un complejo de mecanismos fisiológicos, conductuales y anatómicos, destinados a facilitar la pérdida de calor o minimizar la ganancia de calor del medio ambiente (Huynh, 2005), por lo que la industria porcina es especialmente afectada, ya que los cerdos no están fisiológicamente adaptados para disipar todo el calor mediante la sudoración o la

respiración (Renaudeau *et al.*, 2011), lo que tiene un efecto perjudicial sobre la reproducción de los cerdos.

Cuando las condiciones ambientales exceden la zona termo-neutral del cerdo, los nutrientes se desvían de la síntesis de productos (carne, feto, leche), hacia el mantenimiento de la temperatura corporal, lo que compromete la eficiencia productiva (Ross *et al.*, 2015). Muchos de los efectos del estrés por calor son evidentes en las unidades de producción porcina, incluyendo anestro, expresión débil o irregular del estro, pubertad retrasada, ciclos estrales irregulares, tasas de partos reducidas, mayores tasas de aborto y menor tamaño de la camada al nacimiento y al destete (Nardone *et al.*, 2006). En cerdas lactantes, se ha observado que las temperaturas superiores a 25 °C reducen el consumo de alimento, lo que causa una disminución en la producción de leche y un aumento en la pérdida de peso de la cerda; por lo tanto, los cerdos son destetados más pequeños, y la capacidad de la cerda para volver a la producción después del destete se ve comprometida, debido a su gran pérdida de peso (Myer y Bucklin, 2012); también se ha indicado que temperaturas superiores a 27 °C retrasan o evitan la aparición del estro, reducen la tasa de concepción y aumentan la muerte embrionaria temprana (Curtis, 1981); además, el estrés por calor en la últimas semanas de gestación, antes del parto, puede provocar un número mayor de lechones muertos al nacimiento. Desafortunadamente, la selección genética para aumentar el tamaño de la camada y obtener fenotipos más magros disminuye la tolerancia de los cerdos al calor, ya que el desarrollo fetal y la síntesis de proteína aumentan la producción de calor basal (Ross *et al.*, 2015). Aunque actualmente el estrés calórico es un gran impedimento en el desempeño productivo del cerdo, probablemente en el futuro se convertirá en un obstáculo de producción si se sigue enfatizando la selección genética para incrementar la síntesis de tejido magro y la capacidad reproductiva (lechones nacidos y destetados), ya que estas características son acompañadas de un aumento en la producción de calor basal (Brown-Brandl *et al.*, 2004).

Cuando se analiza el ciclo de producción de una cerda, que incluye el crecimiento animal, el estrés por calor tiene un impacto económico sustancial en la industria porcina en todo el mundo (St. Pierre *et al.*, 2003), ya que compromete las tasas de partos y se cree que retrasa el inicio de la pubertad (Bertoldo *et al.*, 2009), disminuye la fertilidad en

cerdas multíparas y cerdas jóvenes, que se manifiesta típicamente como infertilidad estacional (Prunier *et al.*, 1994). Además, el estrés calórico está asociado con una menor competencia en el desarrollo y la inducción de apoptosis en embriones de cerdo fertilizados *in vitro* (Pennarossa *et al.*, 2012). Si bien los mecanismos a través de los cuales el estrés altera la señalización endocrina no están del todo claros, la evidencia sugiere que los ejes hipotalámico-pituitario-gonadal e hipotalámico-pituitario-adrenal son particularmente sensibles a las tensiones, incluido el estrés por calor. Cuando se percibe el estrés, el eje hipotalámico-pituitario-adrenal se activa, lo que resulta en un aumento de los niveles de glucocorticoides. La producción de glucocorticoides es crítica en la respuesta de "lucha o huida" y en la reasignación de recursos biológicos para reanudar la homeostasis. En última instancia, esta respuesta suprime la función reproductora (Einarsson *et al.*, 2008) al ejercer un estímulo de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo, impidiendo la producción de la hormona liberadora de gonadotropina, que afecta la liberación y la acción de las gonadotropinas.

1.2.10.1.10. Efecto del estrés por calor en el consumo de alimento. La consecuencia principal del estrés calórico es la disminución del consumo de alimento (Collin *et al.*, 2001), afectando negativamente el rendimiento del cerdo en engorda, produciendo menos músculo y una mayor deposición de grasa (Bridges *et al.*, 1998), lo que disminuye el valor de la canal. En general, a medida que el cerdo crece, su temperatura ambiental óptima disminuye; por lo tanto, los efectos del estrés por calor son de más preocupación en los cerdos en finalización (> 50 kg). Los cerdos en finalización comienzan a sentir los efectos negativos del estrés por calor a temperatura ambiental de 20 °C (> 50 kg), manifestándose en una baja del consumo de alimento, lo que da como resultado una ganancia diaria reducida (Myer y Bucklin, 2012). Le Dividich *et al.* (1998) informaron que el cambio en el consumo de alimento varió de 40 a 80 g/d por °C entre 20 y 30 °C. A temperaturas superiores a 30 °C la conversión alimenticia también se ve afectada negativamente en los cerdos en crecimiento (de 25 a 50 kg); en esta etapa los efectos negativos del estrés térmico no son tan notables como en los cerdos más pesados, pero las temperaturas superiores a 30 °C pueden reducir el rendimiento (Renaudeau *et al.*, 2011). Myer y Bucklin (2012) observaron que los cerdos

criados durante el verano crecieron 11% más lento y requirieron 5% más de alimento por unidad de ganancia de peso en comparación con cerdos criados durante el otoño, cuando las temperaturas ambientales estaban mayormente dentro de la zona termo neutral del cerdo (zona de confort).

1.2.11. Estrés oxidativo

1.2.11.1. Efecto de las especies reactivas de oxígeno en la fisiología celular

El estrés oxidativo se define comúnmente como un desequilibrio entre oxidantes y reductores (antioxidantes) a nivel celular o individual (Lykkesfeldt y Svendsen, 2007). La regulación del estado reductor y oxidante (redox) es crítica para la proliferación, activación y viabilidad celular, y la función del organismo (Birben *et al.*, 2012). Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son producidas por organismos vivos como resultado del metabolismo celular normal; en concentraciones bajas a moderadas funcionan en procesos celulares fisiológicos, pero a altas concentraciones producen modificaciones adversas en los componentes celulares, como los lípidos, las proteínas y el ADN (Birben *et al.*, 2012). La vía de estrés oxidativo/antioxidante también está influenciada por el estrés calórico. El estrés calórico cambia la expresión de proteínas antioxidantes y reduce el estado redox (Zhang *et al.*, 2003). Cuando se expone a un ambiente cálido, se ajustan diversos mecanismos fisiológicos en el sistema termorregulador de los animales. También ocurren cambios extensos a nivel molecular. Estudios previos han demostrado que el estrés calórico da como resultado una mayor expresión de proteínas de choque térmico (HSP), daño oxidativo y cambios en la transducción de señales intracelulares (Zhang *et al.*, 2002).

1.2.11.1.1. Daño por estrés oxidativo. El estrés calórico crónico induce estrés oxidativo, activando el mecanismo adaptativo antioxidante. La exposición prolongada a altas temperaturas promueve el daño de las proteínas en las células (Mceleny *et al.*, 2004), esto impide la función celular, lo que lleva a la apoptosis (Davies *et al.*, 2001), por lo que, estas proteínas dañadas se deben descomponer para la supervivencia celular (Cui *et al.*, 2016). Químicamente hablando, los oxidantes son compuestos capaces de oxidar moléculas diana. Esto puede tener lugar mediante una de tres

acciones: abstracción de un átomo de hidrógeno, abstracción de un electrón o la adición de oxígeno (Lykkesfeldt y Svendsen, 2007). Las ERO son moléculas altamente reactivas y pueden dañar estructuras celulares tales como carbohidratos, ácidos nucleicos, lípidos y proteínas y alterar sus funciones (Birben *et al.*, 2012). El daño oxidativo es un resultado de tal desequilibrio e incluye la modificación oxidativa de las macromoléculas celulares, la muerte celular por apoptosis o necrosis, así como el daño estructural del tejido (Lykkesfeldt y Svendsen, 2007). Las macromoléculas celulares, en particular ADN, proteínas y lípidos, son objetivos naturales de la oxidación. El ARN puede sufrir oxidación más fácilmente, ya que se encuentra más cerca de los sitios de ocurrencia de las ERO en la célula (Ding *et al.*, 2005), Las ERO dañan los ácidos nucleicos, ya que pueden causar un entrecruzamiento de la proteína del ADN, la ruptura de la cadena y la alteración de la estructura de las bases púricas y la pirimídicas, teniendo como resultado mutaciones del ADN (Gandhi y Abramov, 2012); el principal resultado de la oxidación de ARN está representado por la rotura de la cadena de nucleótidos, y también por la disfunción ribosomal (Ding *et al.*, 2005). Se han caracterizado numerosas modificaciones oxidativas al ADN, que pueden conducir a incorporaciones erróneas de bases, mutaciones, roturas de cadenas de ADN simples o dobles y, finalmente, muerte celular (Poulsen, 2005).

La oxidación de proteínas conduce a enzimas que funcionan mal y no son capaces de realizar sus funciones celulares (Shacter, 2000). El daño oxidativo a las proteínas puede afectar sus funciones como receptores, enzimas, transporte o proteínas estructurales, etc.; además, las proteínas oxidadas pueden generar nuevos antígenos y provocar una respuesta inmune (Halliwell y Whiteman, 2004).

Los lípidos son componentes importantes de la bicapa lipídica de la membrana celular y los ácidos grasos insaturados en particular se oxidan fácilmente y pueden iniciar reacciones en cadena dando como resultado un daño oxidativo adicional, que puede comprometer la integridad de la célula. En este proceso, la abstracción de un átomo de hidrógeno por una ERO da como resultado la formación de un dieno conjugado, lo que hace que el lípido sea más susceptible a una oxidación posterior. Su posterior reacción con oxígeno molecular da como resultado la formación de un radical peroxilo lipídico capaz de oxidar un lípido vecino y así propagar el daño oxidativo (Lykkesfeldt y

Svendsen, 2007). La oxidación de los lípidos tiene un potencial dañino hacia las membranas celulares. Los ácidos grasos insaturados demostraron ser principalmente sensibles a la oxidación y experimentar fácilmente peroxidación por ataque de OH.

En los animales de granja, el estrés oxidativo puede estar involucrado en varias condiciones patológicas, incluidas las condiciones que son relevantes para la producción animal y el bienestar general de los individuos. Por lo tanto, se ha demostrado que enfermedades comunes como la neumonía (Lauritzen *et al.*, 2003), la sepsis en cerdos (Basu y Eriksson, 2001) y la obstrucción recurrente de las vías respiratorias en caballos (Deaton *et al.*, 2005) implica un equilibrio redox alterado. El estrés oxidativo contribuye a muchas afecciones y enfermedades patológicas, que incluyen cáncer, trastornos neurológicos, aterosclerosis, hipertensión, isquemia/perfusión, diabetes, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma (Birben *et al.*, 2012).

1.2.11.1.2. Mecanismos antioxidantes. Los mecanismos antioxidantes existen en todos los organismos, lo que les permite hacer frente a los ambientes oxidativos y ayudar a las células a reparar el daño causado por las ERO (Michiels *et al.*, 1994). El concepto de antioxidante biológico se refiere a cualquier compuesto que, cuando está presente en una concentración más baja en comparación con la de un sustrato oxidable, es capaz de retrasar o prevenir la oxidación del sustrato (Godic *et al.*, 2014). Las funciones antioxidantes implican disminuir el estrés oxidativo, las mutaciones del ADN, las transformaciones malignas, así como otros parámetros del daño celular. El organismo está equipado con una variedad de antioxidantes que sirven para contrarrestar el efecto de los oxidantes. Para todos los propósitos prácticos, estos se pueden dividir en 2 categorías: enzimática y no enzimática (Birben *et al.*, 2012).

Como primer nivel de defensa contra oxidantes, la célula está equipada con una llamada red antioxidante. Los antioxidantes son capaces de donar electrones a los oxidantes, apagando así su reactividad en condiciones controladas y haciéndolos inofensivos para las macromoléculas celulares (Lykkesfeldt y Svendsen, 2007).

Los antioxidantes se convierten en radicales por sí mismos, pero estos son mucho más estables y no son capaces de inducir daño celular. Los antioxidantes oxidados se reciclan posteriormente a su estado activo reducido mediante una serie de procesos celulares eficientes impulsados por energía de NADPH. Este reciclaje es la clave del poder de la red antioxidante, que de otro modo se deterioraría rápidamente (Lykkesfeldt *et al.*, 2003). La red antioxidante se puede clasificar en dos grupos principales, los antioxidantes de bajo peso molecular y alto peso molecular (enzimáticos). Los antioxidantes de bajo peso molecular incluyen vitaminas C y E y glutatión (GSH). Por el contrario, los antioxidantes enzimáticos son pocos y a menudo poseen funciones especializadas, por ejemplo la superóxido dismutasa cataliza la dismutación de dos moléculas de O_2 en una molécula de dioxígeno y una de H_2O_2 , mientras que la catalasa y la peroxidasa de GSH están directamente dirigidas a eliminar la fuga de H_2O_2 de la cadena de transporte de electrones. La reductasa ácida dehidroascórbica y la reductasa GSH facilitan el reciclaje de los antioxidantes vitamina C y GSH, respectivamente (Lykkesfeldt y Svendsen, 2007). Otro importante sistema antioxidante de la célula está representado por procesos de reparación, que eliminan las biomoléculas dañadas, antes de que su agregación permita la alteración del metabolismo celular (Cheesman y Slater, 1993). La intervención de los sistemas de reparación consiste en reparar los ácidos nucleicos dañados oxidativamente mediante enzimas específicas (Poljsak *et al.*, 2013), eliminar las proteínas oxidadas mediante sistemas proteolíticos y reparar los lípidos oxidados mediante fosfolipasas, peroxidasas o aciltransferasas (Hitchon y El-Gabalawy, 2004). Se ha supuesto que la descomposición de los sistemas de reparación conduce más al envejecimiento y a las enfermedades relacionadas con la edad, que los cambios moderados en el potencial de defensa antioxidante contra la aparición de ERO (Gems y Doonan, 2009).

1.2.11.1.3. Enzimas con actividad antioxidante. La homeostasis redox de la célula está garantizada por su complejo sistema de defensa antioxidante endógeno, que incluye enzimas antioxidantes endógenas como superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GP) y compuestos no enzimáticos como glutatión, proteínas (ferritina, transferrina, ceruloplasmina e incluso albúmina) y secuestrantes de bajo peso

molecular, como el ácido úrico, la coenzima Q y el ácido lipoico (Poljsak *et al.*, 2013). La SOD, catalasa y GPX son los tres antioxidantes enzimáticos más comunes, y desempeñan un papel fundamental en la eliminación de los productos de oxígeno nocivo producidos por la superóxido dismutasa (Fridovich, 1995)

1.2.11.1.3.1. Superóxido dismutasas. Son parte del sistema de defensa enzimático contra la descomposición oxidativa, convirtiendo el anión radical superóxido en H₂O₂, que a su vez puede ser destruido por catalasa o por reacciones GPX. Se pueden encontrar tres tipos de superóxido dismutasas en tejidos de mamíferos: La superóxido dismutasa (SOD1) que contiene cobre-zinc, está presente en el citosol; la superóxido dismutasa (SOD2) que contiene manganeso se encuentra en la matriz mitocondrial y la superóxido dismutasa extracelular (SOD3) (Pisoachi y Pop, 2015). Un bajo nivel de superóxido se genera constantemente por la respiración aeróbica. La cadena de transporte de electrones de las mitocondrias, que debe escoltar cuatro electrones al oxígeno molecular para formar agua, de vez en cuando gotea un solo electrón. El superóxido reduce Fe (III) a Fe (II), liberando el hierro de los sitios de almacenamiento para que pueda reaccionar con el peróxido de hidrógeno y producir radicales hidroxilo (Matés, 2000).

1.2.11.1.3.2. Catalasa. Es una enzima tetramérica que consta de cuatro subunidades idénticas de 60 kDa, dispuesta tetraédricamente. Por lo tanto, contiene cuatro grupos de ferriprotoporfirina por molécula, y su masa molecular es de aproximadamente 240 kDa. La catalasa es una de las enzimas más eficaces conocidas. Es tan eficiente que no puede ser saturada con H₂O₂ a ninguna concentración (Lledías *et al.*, 1998). Se expresa en la mayoría de las células, órganos y tejidos; en concentraciones elevadas en el hígado y los eritrocitos (Sung *et al.*, 2013). La catalasa reacciona con H₂O₂ para formar agua y oxígeno molecular; y con donantes de H (metanol, etanol, ácido fórmico, fenol) usando 1 mol de peróxido en un tipo de actividad de peroxidasa.

1.2.11.1.3.3. Glutati6n peroxidasa. Es una enzima que contiene selenio, cataliza tanto la reducci6n de H₂O₂ como los hidroper6xidos orgánicos en agua o alcoholes

correspondientes. La reducción del glutatión funciona como un donante de electrones eficaz en el proceso, ya que los grupos tiol libres se oxidan en enlaces disulfuro (Droge, 2002).

1.3. Conclusiones

El Zinc en la forma de ión metálico divalente, Zn^{2+} , es nutricionalmente esencial para todos los organismos vivos; es un micromineral importante para la función de más de 300 enzimas, influyendo en el equilibrio ácido base, la competencia inmune y las funciones celulares básicas. La acción metabólica del Zn incluye el metabolismo energético, la síntesis de proteínas, metabolismo de los ácidos nucleicos, la integridad del tejido epitelial, la reparación y la división celular, transporte y utilización de la vitamina A, y la absorción de vitamina E.

Las dietas para cerdos son generalmente complementadas con Zn inorgánico ($ZnSO^4$ u ZnO) para asegurar el aporte requerido, siendo la fuente inorgánica de $ZnSO^4$ la de mayor biodisponibilidad. Sin embargo, las dietas, a menudo contienen antagonistas que reducen la biodisponibilidad de las formas inorgánicas de Zn, creando así una deficiencia. Se ha sugerido que las fuentes orgánicas de Zn son más biodisponibles que las formas inorgánicas, y la biodisponibilidad de las formas orgánicas respecto de las inorgánicas aumenta dramáticamente en presencia de antagonistas como el Ca, P, ácido fítico y fibra cruda.

Los cerdos toleran niveles elevados de Zn en la dieta, incluyéndose en ésta en cantidades de hasta de 3 kg/ton (3,000 ppm/kg) a partir de fuentes inorgánicas (ZnO y $ZnSO^4$), debido a sus efectos farmacológicos, fundamentalmente para prevenir diarreas en lechones destetados. Sin embargo, gran parte de este Zn se excreta por su baja disponibilidad, lo que provoca contaminación de los suelos por este micromineral.

El estrés calórico induce alteraciones en el sistema metabólico provocando una reducción de la tasa metabólica basal, afectando la expresión de genes y proteínas involucradas en el metabolismo de la energía y nutrientes.

Los requerimientos de Zn se incrementan durante el estrés por calor. La adición de Zn a la dieta alimenticia puede ser usada para atenuar la disminución sérica de Zn durante periodos con temperaturas ambientales elevadas.

El Zn es requerido por el feto para apoyar la proliferación celular, y la diferenciación de tejidos en los órganos en desarrollo. La suplementación con Zn en la dieta de la cerda, durante la gestación y lactancia, reduce la mortalidad predestete, mejora la condición de los lechones durante la lactancia y la función inmune de los lechones. El Zn dietético mejora y previene la reducción de la integridad intestinal durante el estrés calórico, disminuye la permeabilidad intestinal de los lechones durante el destete, promueve la restauración del epitelio intestinal y mejora el metabolismo proteico en el cerdo. "

CAPÍTULO 2. EFECTO DEL CONSUMO DE ZINC ORGÁNICO EN LA RESPUESTA PRODUCTIVA DE LA CERDA Y SU CAMADA (EFFECT OF ORGANIC ZINC INTAKE ON THE PRODUCTIVE RESPONSE OF SOWS AND THEIR LITTER)

Artículo Original. Mayo-Agosto 2017; 7(2):43-59. Recibido: 24/01/2017 Aceptado: 03/04/2017. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2017.72.4>

Romo-Valdez Juan¹ romo_14@hotmail.com Romo-Rubio Javier*¹ romo60@uas.edu.mx
Barajas-Cruz Rubén¹ rubar@uas.edu.mx Enríquez-Verdugo Idalia¹ idaliaenver@yahoo.com.mx
Gabriela Silva-Hidalgo¹ gabsilhid@uas.edu.mx Montero-Pardo Arnulfo¹ arnulfomp@hotmail.com

¹Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Sinaloa. Culiacán, México. *Autor responsable y de correspondencia: Romo-Rubio Javier. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Sinaloa; Boulevard San Ángel s/n, Colonia San Benito, Culiacán, Sinaloa, México, CP 80246.

RESUMEN

Para evaluar la respuesta productiva de la cerda y su camada a la suplementación con zinc orgánico en clima tropical, se realizaron dos experimentos. Exp. 1 (Época fresca). Se utilizaron 46 cerdas Yorkshire x Landrace, asignadas a uno de dos tratamientos (T) en un diseño completamente al azar. T1 (SZn; n = 22); dieta sin adición de Zn a partir de los 35 días de gestación y durante 21 d de lactación; T2 (CZn; n = 24) T1 más la adición de 100 mg de Zn/kg de alimento. Exp. 2 (Época cálida). Se utilizaron 44 cerdas, asignadas al azar a uno de dos T similares al Exp.1: T1 (SZn; n = 25) y T2 (CZn; n = 19). Los resultados fueron analizados por ANDEVA ($P \leq 0.05$). Resultados: Exp. 1. El consumo de alimento adicionado con Zn incrementó ($P = 0.001$) la concentración plasmática de IgG en los cerdos destetados. Exp. 2. El consumo de alimento adicionado con Zn, incrementó ($P < 0.05$) el espesor de grasa dorsal (EGD) de las cerdas durante la gestación (16.6 vs. 14.8 mm) y disminuyó ($P = 0.006$) la mortalidad durante la lactancia (11 vs. 26%). Se concluye que el consumo adicional de Zn incrementa el EGD en las cerdas gestantes bajo condiciones de estrés calórico y disminuye la mortalidad de lechones durante la lactancia, y el consumo adicional durante la época fresca incrementa los niveles plasmáticos de IgG en los LD.

Palabras clave: Metionina de Zinc, Espesor de grasa dorsal, Mortalidad predestete.

ABSTRACT

To evaluate the productive response of sows and their litter to the supplementation with zinc in a tropical climate two experiments were realized. Exp. 1 (Fresh season). 46 Yorkshire x Landrace sows were used, assigned to one of two treatments (T) in a completely randomized design. T1 (SZn; n = 22); diet without addition of Zn from 35 days of gestation and during 21 d of lactation, and T2 (CZn; n = 24), T1 diet plus supplementation with 100 mg Zn/kg of feed. Exp. 2 (Warm season). Another 44 sows were assigned to one of two treatments similar to Exp. 1. T1 (SZn; n = 25) and T2 (CZn; n = 19). Results were analyzed by ANOVA ($P \leq 0.05$). Results: Exp. 1. Feed consumption added with Zn increased ($P < 0.05$) IgG plasmatic concentration in weaned pigs. Exp. 2. Feed consumption added with Zn increased ($P < 0.05$) backfat thickness (BFT) of the sows during the gestation (16.6 vs. 14.8 mm) and decreased ($P = 0.006$) the mortality of nursing pigs during the lactation (11 vs. 26%). It concludes that additional consumption of zinc increase the BFT in gestating sows under environment heat stress and diminished the mortality of nursing pigs during lactation and intake of supplemented diet with zinc during fresh season increase IgG plasmatic concentration levels in weaned pigs.

Keywords: zinc, sow, backfat thickness, nursing pig mortality.

INTRODUCCIÓN

El zinc (Zn) es un nutriente esencial en la dieta de los cerdos (NRC, 2012; Hill *et al.*, 2014). Es un mineral traza con demostrada importancia para la función de más de 300 enzimas (Bhowmik *et al.*, 2010; Chasapis *et al.*, 2012), influyendo en el equilibrio ácido base, la competencia inmune y las funciones celulares básicas (Haase y Rink, 2009a; Kelleher *et al.*, 2011). La acción metabólica del Zn incluye el metabolismo energético, la síntesis de proteínas, metabolismo de los ácidos nucleicos, la integridad del tejido epitelial, la reparación y la división celular, transporte y utilización de la vitamina A, y la absorción de vitamina E (Bhowmik *et al.*, 2010; Borah *et al.*, 2014).

Se ha demostrado que el Zn dietético mejora y previene la reducción de la integridad intestinal durante el estrés calórico (Sanz *et al.*, 2014; Pearce *et al.*, 2015), disminuye la permeabilidad intestinal de los lechones durante el destete (Zhang y Guo, 2009),

promueve la restauración del epitelio intestinal (Hu *et al.*, 2014; Song *et al.*, 2015) y mejora el metabolismo proteico en el cerdo (Pearce *et al.*, 2015). Debido a que los requerimientos de Zn se incrementan durante el estrés calórico (Lagana *et al.*, 2007), se ha sugerido que la suplementación con Zn podría utilizarse para atenuar la disminución sérica del Zn durante periodos de altas temperaturas ambientales (Chand *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2015).

Las dietas para cerdos son generalmente complementadas con Zn inorgánico ($ZnSO_4$ u ZnO) para asegurar el aporte requerido, siendo la fuente inorgánica de $ZnSO_4$ la de mayor biodisponibilidad (NRC, 2012).

En la granja donde se realizó el estudio la fuente de Zn utilizada es $ZnSO_4$. Las dietas animales a menudo contienen antagonistas que reducen la biodisponibilidad de las formas inorgánicas de Zn, creando así una deficiencia. Varios estudios sugieren que las fuentes orgánicas de Zn son más biodisponibles que las formas inorgánicas, y la biodisponibilidad de las formas orgánicas respecto de las inorgánicas aumenta dramáticamente en presencia de antagonistas como el Ca, P, ácido fítico y fibra cruda (Bao *et al.*, 2007; Nollet *et al.*, 2007; Schlegel *et al.*, 2013; Richards *et al.*, 2015). Además, en un estudio reciente Ming-Zhe *et al.* (2016), observaron que el valor biológico del zinc orgánico a partir de metionina de zinc (Met-Zn), fue de 64% mayor que el del sulfato de zinc. Es por ello, que el objetivo del presente estudio fue evaluar la respuesta productiva de la cerda gestante y su camada, al consumo de dietas adicionadas con Zn orgánico a partir de metionina de zinc, bajo condiciones de clima tropical.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizaron dos experimentos en la granja porcina "La Huerta", localizada en la Sindicatura de Culiacancito, Culiacán, Sin., con coordenadas geográficas: 24° 49' 38' latitud Norte y 107° 22' 47' longitud Oeste, con una altitud de 60 msnm. El clima se clasifica como semiseco muy cálido (BS1(h')), con temperatura media anual de 24.9°C, con máximas de 45°C en los meses de julio y agosto, y mínimas de 7°C en diciembre y enero. La precipitación pluvial es de 671.4 mm, con precipitaciones máximas en los meses de julio, agosto y septiembre.

Experimento 1.

Diseño experimental: se utilizaron 46 cerdas multíparas híbridas (Yorkshire x Landrace), a las que se les asignó uno de dos tratamientos, en un diseño experimental completamente al azar. Los tratamientos (T) consistieron en: T1 (SZn; n = 22); recibieron una dieta, a base de maíz-pasta de soya con aporte nutrimental de acuerdo a la etapa fisiológica, a partir de los 35 días de gestación (79 días, con un consumo de 2 kg alimento/día), y durante la lactancia (21 días con consumo de acuerdo a la demanda); T2 (CZn; n = 24) recibieron una dieta similar al T1, pero adicionada con 100 mg de Zn/kg de alimento, a partir de Metionina de Zinc (Met-Zn), durante el mismo periodo de tiempo y con el mismo manejo alimenticio.

El experimento se realizó durante los meses de enero a mayo de 2015 (época fresca); periodo durante el cual las cerdas estuvieron expuestas a un índice de temperatura y humedad (THI; Mader *et al.*, 2006) entre normal (69 a 72; para los meses de enero a marzo), y alerta fisiológica (75 a 77; para los meses de abril y mayo). La temperatura ambiental promedio durante el periodo de estudio fue de 25.26°C y humedad relativa de 60.18%.

Experimento 2.

Diseño experimental: se utilizaron 44 cerdas multíparas híbridas (Yorkshire x Landrace), a las se les asignó uno de dos tratamientos en un diseño experimental completamente al azar. Los tratamientos (T) consistieron en: T1 (SZn; n = 25); recibieron una dieta, a base de maíz-pasta de soya con aporte nutrimental de acuerdo a la etapa fisiológica, a partir de los 35 días de gestación (79 días, con un consumo de 2 kg alimento/día), y durante la lactancia (21 días con consumo a libre acceso); T2 (CZn; n = 19) recibieron una dieta similar al T1, pero adicionada con 100 mg de Zn/kg de alimento, a partir de Met-Zn, durante el mismo periodo de tiempo y con el mismo manejo alimenticio.

El experimento se realizó durante los meses de junio a octubre de 2015, periodo durante el cual las cerdas estuvieron expuestas a un THI entre peligro (80 a 83, durante los meses de junio, agosto y octubre), y emergencia fisiológica (> 83) para los meses de

julio y septiembre. La temperatura ambiental promedio durante el periodo de estudio fue de 31°C y humedad relativa de 68.24%.

Manejo de los animales: las cerdas gestantes se alojaron en jaulas individuales (2.20 m x 0.60 m). Durante la gestación tuvieron libre acceso a agua de bebida y se proporcionaron 2 kg/d de alimento de una dieta para cerdas gestantes (Cuadro 1), servidos durante la mañana (07:00 h). Tres días antes de la fecha probable de parto fueron alojadas en jaulas individuales de maternidad (2.20 m x 1.50 m), en salas cerradas con ventilación forzada; teniendo agua a libre acceso, y la alimentación se realizó tres veces al día de acuerdo a la demanda de consumo, con una dieta para hembras lactantes (Cuadro 1).

Cuadro 1. Composición e información nutricional de las dietas utilizadas en gestación y lactancia.

Ingredientes	Gestación	Lactancia
Maíz	793	692
Pasta de soya	160	254
Aceite	5	18
Premezcla mineral	42	36
	Aporte nutrimental	
E.M.(Mcal Kg ⁻¹)	3.272	3.351
Proteína (%)	14.165	17.953
Lisina (%)	0.866	1.081
Fibra (%)	2.463	2.492
Fósforo (%)	0.596	0.699
Calcio (%)	0.980	0.915

Mediciones: la medición del EGD se realizó a los 35 días de gestación (inicio de experimento), y tres días antes de la fecha probable de parto, a 65 mm a cada lado de la línea media, al nivel de la última costilla. Se registró el tamaño y peso de la camada al nacimiento, tamaño y peso de la camada al destete; así como el número de lechones muertos por camada durante la lactancia, y con base en ello se determinó el porcentaje de mortalidad durante este periodo. Además, se determinó la concentración de IgA en el calostro y la concentración plasmática de IgG e IgM en los lechones a los 14 d posdestete.

Toma de muestras: las muestras para determinar la concentración de IgA fueron colectadas manualmente, después de haber nacido el primer lechón; se tomaron 2 ml de calostro, el cual fue colocado en frascos estériles, identificados y mantenidos a temperatura ambiente durante 20 minutos; posteriormente se colocaron en hieleras a 4 °C para ser transportadas al laboratorio, donde fueron congeladas a -20 °C hasta el momento de su análisis.

Las muestras de sangre para determinar la concentración plasmática de IgG e IgM, fueron tomadas de los lechones a los 14 días posdestete de la vena yugular en tubos Vacutainer® para análisis de suero. La sangre se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 minutos, para después colocarla en hieleras a 4 °C para ser transportadas al laboratorio, donde fueron centrifugadas a 3000 g durante 10 minutos para separar el suero, el cual fue congelado a -20 °C hasta el momento de su análisis.

Determinación de la concentración de inmunoglobulinas: la determinación del nivel de IgA en el calostro se realizó mediante un kit de ELISA (Pig IgA ELISA Kit Cat. No. E101-102 Lot No. E101-102-150306 de laboratorios Bethyl), y la determinación del nivel de IgG e IgM en suero de lechones a los 14 días posdestete, se realizó mediante un kit de ELISA (Pig IgG ELISA Kit Cat. No. E101-104 Lot No. E101-104-150206 y Pig IgM ELISA kit Cat. No. E101-117 Lot No. E101-117-150218 de laboratorios Bethyl).

Análisis estadístico: a los resultados de EGD, tamaño de camada al nacimiento, peso de la camada al nacimiento, peso de la camada al destete, tamaño de la camada al destete, concentración de IgA en calostro y concentración plasmática de IgG e IgM en cerdos 14 días posdestete, se les aplicó un análisis de varianza para un diseño completamente al azar (Steel y Torrie, 1985). Se fijó un alfa máximo de 0.05 para aceptar diferencia estadística y se consideró a cada cerda como la unidad experimental. El modelo matemático utilizado fue: $Y_{ijk} = \mu + Z_nj + E_{ijk}$; donde: Y_i = variable de respuesta, μ = media general del experimento, Z_nj = El efecto del j-ésimo nivel de Zinc y E_{ijk} = Error aleatorio. A la tasa de mortalidad durante la lactancia se le aplicó un análisis de X^2 , utilizando tablas de contingencia 2 x 2.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados del experimento 1 (Época fresca), se muestran en los Cuadros 2, 3, y 4; los del experimento 2 (Época de calor), se resumen en los cuadros 5, 6 y 7. El consumo de alimento adicionado con 100 mg de Zn/kg a partir de Met-Zn no modificó ($P = 0.28$) el EGD de la cerda durante la época fresca del año (11.58 vs. 12.77 mm); estos resultados coinciden con los obtenidos por Caine *et al.* (2009) quienes al proporcionar dietas adicionadas con 250 mg/kg de Zn orgánico (ZnAA), a partir del último tercio de gestación, no observaron modificaciones en esta variable; estos autores no reportaron las condiciones climáticas en las que se desarrolló el estudio.

En el presente estudio, la temperatura ambiental promedio durante el periodo en que se realizó el experimento 1 (Época fresca), fue de 25.26°C y humedad relativa de 60.18%; condiciones ambientales que no provocan estrés por calor en las cerdas en gestación y lactancia (Mader *et al.*, 2006). Sin embargo, el consumo adicional de Met-Zn, elevó ($P = 0.05$) el EGD (16.64 vs. 14.87 mm) durante la época de calor (Exp. 2). La temperatura ambiental promedio durante este periodo de estudio fue de 31°C y humedad relativa de 68.24%, condiciones ambientales que provocan estrés calórico en las cerdas gestantes y lactantes (Mader *et al.*, 2006).

El estrés por calor ocurre cuando hay un desbalance entre la producción de calor y su disipación del cuerpo de los animales (Marai *et al.*, 2007; Hansen, 2009; Bernabucci *et al.*, 2010; Lewis y Bunter, 2011). La respuesta homeostática general al estrés calórico incluye una disminución en el consumo de alimento y un incremento en el consumo de agua, así como de la temperatura rectal, la temperatura de la piel y la tasa respiratoria en los cerdos (Pearce *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2015). La disminución en el consumo de alimento es una respuesta adaptativa reconocida en muchas especies de animales (Baumgard y Rhoads, 2012), para disminuir la producción de calor metabólico (Renaudeau *et al.*, 2012).

Otros investigadores han sugerido que el estrés calórico disminuye el crecimiento y la concentración plasmática de Ca, K, Na, y Zn en los animales (Pearce *et al.*, 2013); además de ocasionar una disminución en el consumo de nutrientes. El estrés calórico altera el metabolismo energético y la calidad de la canal en los cerdos, observándose que bajo ambientes con alta temperatura los animales ganan más tejido adiposo que lo

energéticamente esperado (Pearce *et al.*, 2013). Al respecto se ha informado que el Zn desempeña una importante función en el metabolismo de los lípidos en la célula, como parte funcional y estructural de algunas enzimas que intervienen en el metabolismo de los lípidos (Islam y Loots, 2007); y se ha sugerido que el consumo de dietas adicionadas con Zn incrementan la acumulación de grasa intramuscular en los lechones destetados a partir de la síntesis nueva de ácidos grasos libres, por una regulación en la expresión de genes transportadores de ácidos grasos libres y por incrementar la actividad enzimática (Zhang *et al.*, 2014). Qu *et al.* (2015), sugirieron la existencia de una respuesta celular autónoma al estrés calórico en los adipocitos de los cerdos, provocando una elevación de las reservas de lípidos en éstos, tal vez a través de la regulación positiva de los genes implicados en la absorción de ácidos grasos y la síntesis de triacilgliceridos.

Estos mismos autores, advirtieron que el estrés calórico aumenta la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) en el tejido adiposo de cerdos. Posteriormente Qu *et al.* (2016), informaron que el estrés calórico induce la expresión de la enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK-C) en el tejido adiposo, provocando una elevación en la gliceroneogénesis, lo que podría explicar el aumento de la acumulación de grasa en los cerdos criados en ambiente con temperaturas elevadas.

La fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) se encuentra en dos isoformas (PEPCK-C y PEPCK-M); la PEPCK-C se expresa principalmente en el hígado, el riñón y el tejido adiposo; en tanto que la PEPCK-M está presente en una variedad de tejidos no gluconeogénicos, incluyendo páncreas, cerebro, leucocitos, corazón o neuronas (Méndez-Lucas *et al.*, 2014).

En un estudio previo Méndez-Lucas *et al.* (2013) concluyeron que la PEPCK-M tiene potencial gluconeogénico *per se* y coopera con la PEPCK-C para ajustar el flujo gluconeogénico a los cambios en la disponibilidad de sustrato o energía en el ciclo de Krebs, sugiriendo un papel en la regulación del metabolismo de glucosa y lípidos en el hígado. Méndez-Lucas *et al.* (2014) sugirieron que la PEPCK-M es importante para mantener la progresión y sobrevivencia celular bajo condiciones de estrés.

Los resultados obtenidos en el presente estudio, sugieren que el mayor EGD observado en las cerdas que consumieron alimento adicionado con Met-Zn durante la época de

calor, pudo estar influenciado por el Zn, mejorando la actividad enzimática en la síntesis y deposición de tejido adiposo.

El consumo de alimento adicionado con 100 mg de zinc/kg, no modificó ($P > 0.05$) el número de lechones nacidos totales (LNT), lechones nacidos vivos (LNV), peso de la camada al nacimiento (PCN), lechones destetados (LD) y peso de la camada al destete (PCD); tanto en la época fresca del año como en la época de calor. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros investigadores en estudios previos. Al respecto, Vallet *et al.* (2014) no observaron mejoras en estas variables en cerdas alimentadas con una dieta que contenía 0.07 % de sulfato de zinc desde los 80 días de gestación. Caine *et al.* (2009), al proporcionar una dieta adicionada con 250 mg/kg de un complejo de zinc-aminoácidos (ZnAA) a las cerdas durante el último tercio de gestación, no observaron efecto ($p > 0.10$) en el crecimiento de los cerdos durante la lactancia.

El consumo de alimento adicionado con 100 mg de Zn/kg durante la época fresca (Exp. 1), no modificó ($P = 0.70$) el porcentaje de mortalidad de los lechones durante la lactancia (15.5 vs. 17%); sin embargo, durante la época de calor (Exp. 2), el consumo adicional de Zn disminuyó ($P = 0.006$) el porcentaje de mortalidad durante la lactancia (11 vs. 26%). El zinc es un componente de muchas enzimas y por lo tanto contribuye en varias rutas fisiológicas, incluyendo la actividad antioxidante de la enzima Cu/Zn superóxido dismutasa (Mistry y Williams, 2011), la actividad de las metaloproteasas (Balaban *et al.*, 2012), en la transcripción (Swamynathan, 2010) y en la regulación de CO_2 (anhidrasa carbónica; Sly y Hu, 1995). Cada uno de ellos podría contribuir a disminuir la mortalidad al nacimiento o antes del destete; sobre todo la regulación de CO_2 por la anhidrasa carbónica.

Se ha sugerido que la asfixia durante el proceso de parto, contribuye tanto a la muerte fetal como a la mortalidad antes del destete (Alonso-Spilsbury *et al.*, 2005). En relación a lo anterior, se ha informado que la mayor transferencia de zinc al feto se da durante el último tercio de la gestación (Mahan *et al.*, 2009). Si es así, el zinc suplementario podría reducir la incidencia de muerte fetal durante el parto prolongado y la mortalidad antes del destete, aumentando la actividad de la anhidrasa carbónica, haciendo a los lechones más resistentes a altas concentraciones de CO_2 durante el proceso de nacimiento, fundamentalmente en las cerdas sometidas a estrés calórico. Al respecto

Ming-Zhe *et al.* (2016) informaron que el consumo de dietas adicionadas con 120 mg/kg de Zn a partir de Met-Zn, eleva la concentración sérica del Zn y la actividad de la anhidrasa carbónica en los lechones destetados. Caine *et al.* (2009) observaron que el consumo de dietas adicionadas con 250 mg/kg de Zn a partir de ZnAA, durante el último tercio de gestación de las cerdas, eleva la concentración sérica de Zn en los lechones lactantes; también indicaron que la administración gástrica por intubación de 40 mg Zn a partir de Met-Zn a los lechones lactantes al momento del nacimiento, a los 7 y 14 d de edad, mejoraba la condición de los lechones durante la lactancia. Vallet *et al.* (2014) obtuvieron una menor mortalidad predestete en cerdas alimentadas con una dieta adicionada con 0.07 % de sulfato de zinc, desde los 80 días de gestación hasta el parto.

Se ha sugerido que el Zn es requerido para apoyar la proliferación celular, y la diferenciación de tejidos en los órganos en desarrollo (Hyun-Ju *et al.*, 2010; Zitka *et al.*, 2010). Mahan *et al.* (2009) informaron que las cantidades de Zn, Cu y Se que se transfieren al feto porcino, aumenta a medida que progresa la gestación; pero la mayor cantidad se transfiere durante los últimos 15 días de gestación. Estos micro minerales se incorporan en varias enzimas y sistemas enzimáticos antioxidantes del cuerpo; por lo tanto, su mayor concentración en los fetos durante la gestación puede reflejar un mayor potencial de actividad antioxidante durante esta etapa. Esto es importante de considerar en líneas de cerdas de alta producción criadas bajo condiciones de estrés calórico, ya que, si la dieta de la cerda no contiene los niveles dietéticos adecuados de minerales para satisfacer las necesidades reproductivas, la cerda movilizará las reservas corporales antes del inicio de la lactancia, lo que puede comprometer la lactancia de la cerda y el rendimiento de su camada.

Los lechones provenientes de cerdas que consumieron alimento adicionado con Zn durante la época fresca, tuvieron una mayor ($P = 0.001$) concentración plasmática de IgG (267 vs. 390.8 ng/mL) a los 14 días posdestete (Cuadro 4); en tanto que la concentración de IgM no fue modificada (214.1 vs. 207.1 ng/mL), al igual que la concentración de IgA en el calostro (1057 vs. 1001 ng/mL). Durante la época de calor los niveles plasmáticos de IgG (373.3 vs. 310 ng/mL) e IgM (235.1 vs. 221.8 ng/mL) no fueron modificados por el consumo de dietas adicionadas con Met-Zn; sin embargo, en

las cerdas que no recibieron Zn adicional, se observó una tendencia ($P = 0.068$) de incremento en la concentración de IgA en el calostro (1100.6 vs. 1017.9 ng/mL).

Estudios previos sugieren que las concentraciones de IgA e IgG en el calostro están influenciadas por la estación del año. Se ha observado que exponer a las cerdas a estrés por frío durante los últimos 10 días antes del parto, puede aumentar la absorción de IgG por los lechones (Bate y Hacker, 1985); sin embargo, cuando los lechones son sometidos a estrés por frío, reducen las concentraciones plasmáticas de IgG, presumiblemente por la reducción en la ingesta de calostro (Blecha y Kelley, 1981). También se ha informado que los valores de IgG disminuyen en verano y otoño, o cuando las cerdas son expuestas a altas temperaturas al final de la gestación (Machado-Neto *et al.*, 1987). Inoue (1981) informó que los valores de IgA disminuyen en primavera, verano y otoño, pero aumentan en invierno. Los niveles más bajos de IgA en el calostro de las cerdas que consumieron alimento adicionado con Met-Zn, se pudo deber al efecto farmacológico del Zn sobre la flora patógena intestinal, disminuyendo o estabilizando su población en el intestino; así como al mantenimiento de la integridad intestinal, lo que evita que ésta sea permeable a las endotoxinas bacterianas. Se ha informado al respecto que la suplementación con ZnO se ha asociado con una disminución en el traslado de bacterias desde el intestino delgado a los nódulos linfáticos mesentérico (Huang *et al.*, 1999) y con un incremento en la estabilidad y homogeneidad en la población de coliformes (Kautouli *et al.*, 1999); así como protegiendo la integridad de la mucosa intestinal (Pearce *et al.*, 2015).

Además de la barrera física que proporcionan los epitelios, el sistema inmunológico de la mucosa también utiliza otros tejidos linfoides asociados con el intestino (TLAI), para proteger al organismo y mediar respuestas innatas y adaptativas subsiguientes. Una característica distintiva de la inmunidad de la mucosa intestinal es la inducción de una respuesta inmune en las placas de Peyer y la producción subsiguiente de IgA, por linfocitos B en la lámina propia (Burkey *et al.*, 2009), cuando es estimulada por un agente antigénico.

Los mayores niveles plasmáticos de IgG (267 vs. 390.8 ng/mL) observados en los lechones provenientes de cerdas que recibieron dietas adicionadas con Met-Zn durante la época fresca, se pudo deber al mayor consumo de esta inmunoglobulina a través del

calostro y al efecto conocido del Zn de mejorar la respuesta inmune. Se sabe que el Zn es esencial para las células de alta proliferación, especialmente en el sistema inmunológico, e influye tanto en las funciones inmunes innatas como en las adquiridas (Maggini *et al.*, 2007; Haase y Rink, 2009b; Mocchegiani *et al.*, 2009). Deficiencias de Zn disminuyen la función de las células T y baja los títulos de anticuerpos (Richards *et al.*, 2010). Se ha informado que la adición de Zn a partir de metionina de zinc, mejora la repuesta inmune celular y humoral en gallinas (Soni *et al.*, 2013).

En un estudio reciente Ming-Zhe *et al.* (2016) informaron que tanto la suplementación con 120 mg/kg de Zn a partir de Met-Zn o de nano partículas de ZnO, eleva los niveles plasmáticos de IgG en lechones destetados.

Cuadro 2. Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico en el desempeño productivo de cerdas gestantes y lactantes durante la época fresca del año.

Xctkdrq "	Vtcwo lgpqu "		GGO "	Xcmq'f'g'R "
	Vgunkí q "	O gv\ p "		
Observaciones (n)	22	24		
EGD ³ 35 d de gestación (mm)	8.95	9.08	0.3537	0.86
EGD 111 d de gestación (mm)	12.77	11.58	0.5473	0.28
LNT ⁴	13.68	13.21	0.4617	0.61
LNV ⁵	12.18	11.63	0.4777	0.57
PCN ⁶ (kg)	16.19	16.20	0.5561	0.99
LD ⁷	10.09	9.83	0.2130	0.55
PCD ⁸ , ajustada a 21 d de lactancia (kg)	53.352	54.802	1.4671	0.66

¹Error estándar de la media, ²Metionina de zinc, ³Espesor de grasa dorsal, ⁴Lechones nacidos totales, ⁵Lechones nacidos vivos, ⁶Peso de la camada al nacimiento, ⁷Lechones destetados y ⁸Peso de la camada al destete

Cuadro 3. Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico en la época fresca del año en la tasa de mortalidad durante la lactancia.

Xctkdrq "	Vtcwo lgpqu "		Xcmq'f'g'R "
	Vgunkí q "	O gv\ p "	
Observaciones (n)	22	24	
LNV ²	12.18	11.63	
LD ³	10.09	9.83	
Mortalidad durante la lactancia (%)	17	15.5	0.70

¹Metionina de zinc, ²Lechones nacidos vivos, ³Lechones destetados

Cuadro 4. Influencia del consumo de alimento adicionado con Zn durante la época fresca en los niveles de IgA en el calostro y niveles plasmáticos de IgM e IgG en los lechones 14 días postdestete.

Variable	Tratamientos		GGO ³	Xcmq ⁴ R ¹
	Vgnk ²	Ogv ² p ²		
Hembras, n	22	24		
IgA, ng/mL	1057.2	1001.4	35.9	0.448
Lechones, n	20	20		
IgG, ng/mL	267	390.8	19.8	0.001
IgM, ng/mL	214.1	207.1	11.5	0.765

¹ Error estándar de la media, ² Metionina de zinc

Cuadro 5. Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico en el desempeño de cerdas gestantes y lactantes durante la época cálida del año.

Variable	Tratamientos		EEM ¹	Valor de P
	Testigo	MetZn ²		
Observaciones (n)	25	19		
EGD ³ 35 d de gestación (mm)	14.64	14.55	0.4999	0.93
EGD 111 d de gestación (mm)	14.87	16.64	0.5903	0.05
LNT ⁴	12.64	11.55	0.4334	0.21
LNV ⁵	10.44	9.35	0.4660	0.24
PCN ⁶ (kg)	12.55	12.34	0.5768	0.85
LD ⁷	7.72	8.31	0.2971	0.32
PCD ⁸ , ajustada a 21 d de lactancia (kg)	42.28	45.58	1.8582	0.38

¹ Error estándar de la media, ² Metionina de zinc, ³ Espesor de grasa dorsal, ⁴ Lechones nacidos totales, ⁵ Lechones nacidos vivos, ⁶ Peso de la camada al nacimiento, ⁷ Lechones destetados y ⁸ Peso de la camada al destete

Cuadro 6. Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico durante la época cálida del año en la tasa de mortalidad durante la lactancia.

Variable	Tratamientos		Valor de P
	Testigo	MetZn ¹	
Observaciones (n)	25	19	
LNV ²	10.44	9.35	
LD ³	7.72	8.31	
Mortalidad durante la lactancia (%)	26	11	.006

¹ Metionina de zinc, ² Lechones nacidos vivos, ³ Lechones destetados

Cuadro 7. Influencia del consumo de alimento adicionado con metionina de Zn durante la época de calor, en los niveles de IgA en el calostro y niveles plasmáticos de IgM e IgG en los lechones 14 días posdestete.

Variable	Tratamiento		EEM	Valor de P
	Testigo	MetZn ²		
Hembras, n	25	19		
IgA, ng/mL	1100.6	1017.9	22.7	0.068
Lechones, n	24	23		
IgG, ng/mL	373.3	310	29.5	0.288
IgM, ng/mL	235.1	221.8	16.5	0.691

¹ Error estándar de la media, ² Metionina de zinc

CONCLUSIÓN

El consumo de dietas adicionadas con 100 mg de Zn por kg de alimento, aumenta el espesor de grasa dorsal y disminuye el porcentaje de lechones muertos durante la lactancia, en cerdas bajo estrés calórico; el consumo de alimento adicionado con Zn durante la época fresca incrementa los niveles de IgG en los lechones con 14 días posdestete.

LITERATURA CITADA

- ALONSO-SPILSBURY MD, Mota-Rojas, Villanueva-García D, Martínez-Burnes J, Orozco H, Ramírez-Necoechea R, Mayagoitia AL, Trujillo ME. 2005. Perinatal asphyxia pathophysiology in pig and human: A review. *Animal Reproduction Science*. 90(1-2):1–30. ISSN: 0378-4320, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anireprosci.2005.01.007>
- BALABAN NP, Rudakova NL, Sharipova MR. 2012. Structural and functional characteristics and properties of metzincins. *Biochemistry (Moscow)*. ISSN: 1608-3040, 77(2):119–127. <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297912020010>
- BAO YM, M. Choct, Iji PA, Bruerton K. 2007. Effect of organically complexed copper, iron, manganese, and zinc on broiler performance, mineral excretion, and accumulation in tissues. *The Journal of Applied Poultry Research*. 16:448–455. ISSN: 1537-0437, <https://doi.org/10.1093/japr/16.3.448>
- BATE LA, Hacker RR. 1985. The influence of the sow's adrenal activity on the ability of the piglet to absorb IgG from colostrum. *Canadian Journal of Animal Science*. 65(1):77–85. ISSN: 0008-3984, <http://dx.doi.org/10.4141/cjas85-008>

BAUMGARD LH, Rhoads RP. 2012. Ruminant production and metabolic responses to heat stress. *Journal of Animal Science*. 90(6):1855–1865. ISSN: 1525- 3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2011-4675>.

BERNABUCCI U, Lacetera N, Baumgard LH, Rhoads RP, Ronchi B, Nardone A. 2010. Metabolic and hormonal acclimation to heat stress in domesticated ruminants. *Animal*. 4(7):1167–1183. ISSN: 1751-732X, <https://dx.doi.org/10.1017/S175173111000090X>

BHOWMIK D, Chiranjib KP, Sampath K. 2010. A potential medicinal importance of zinc in human health and chronic disease. *International Journal Pharmaceutical and Biomedical Research*. 1(1):05-11. ISSN: 2348-0262
https://www.researchgate.net/publication/277014212_A_potential_medicinal_importance_of_zinc_in_human_health_and_chronic_disease

BLECHA F, Kelley KW. 1981. Cold stress reduces the acquisition of colostral immunoglobulin in piglets. *Journal of Animal Science*. 52:594–600. ISSN: 1525- 3163, <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US19820749155>

BORAH S, Sarmah BC, Chakravarty P, Naskar S, Dutta DJ, Kalita D. 2014. Effect of zinc supplementation on serum biochemicals in grower pig. *Journal of Applied Animal Research*. 42 (2): 244- 248. ISSN: 0971-2119
<http://dx.doi.org/10.1080/09712119.2013.824888>

BURKEY TE, Skjolaas KA, Minton JE. 2009. BOARD-INVITED REVIEW: Porcine mucosal immunity of the gastrointestinal tract. *Journal of Animal Science*. 87(4):1493–1501. ISSN: 1525- 3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2008-1330>

CAINE WR, Metzler-Zebeli BU, McFall M, Miller B, Ward TL, Kirkwood RN, Mosenthin R. 2009. Supplementation of diets for gestating sows with zinc amino acid complex and gastric intubation of suckling pigs with zinc-methionine on mineral status, intestinal morphology and bacterial translocation in lipopolysaccharide-challenged early-weaned pigs. *Research in Veterinary Science*. 86(3):453–462. ISSN: 0034-5288, http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2008.10.005.Epub_2008_Dec_4

CHAND N, Naz S, Khan A, Khan S, Khan RU. 2014. Performance traits and immune response of broiler chicks treated with zinc and ascorbic acid supplementation during cyclic heat stress. *International Journal of Biometeorology*. 58 (10):2153–2157. ISSN: 1432-1254, <http://dx.doi.org/10.1007/s00484-014-0815-7>

CHASAPIS CT, Loutsidou AC., Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. 2012. Zinc and human health: an update. *Archives of Toxicology*. 86:521–534. ISSN: 0340-5761, <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-011-0775-1>

HAASE H, Rink L. 2009a. The immune system and the impact of zinc during aging. *Immunity and Ageing*. 6:9. ISSN: 1742-4933, <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4933-6-9>

HAASE H, Rink L. 2009b. Functional significance of zinc-related signalling pathways in immune cells. *Annual Review of Nutrition*. 29:133–152. ISSN: 1545-4312, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-nutr-080508-141119>

HANSEN PJ. 2009. Effects of heat stress on mammalian reproduction. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*. 364(1534):3341–3350. ISSN: 0080–4614, <https://dx.doi.org/10.1098/rstb.2009.0131>

HILL GM, Mahan DC, Jolliff JS. 2014. Comparison of organic and inorganic zinc sources to maximize growth and meet the zinc needs of the nursery pig. *Journal of Animal Science*. 92:1582–1594. ISSN: 1525-3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas2013-6744>

HU CH, Song ZH, Xiao K, Song J, Jiao LF, Ke YL. 2014. Zinc oxide influences intestinal integrity, the expressions of genes associated with inflammation and TLR4-myeloid differentiation factor 88 signaling pathways in weanling pigs. *Innate Immunity*. 20:478–486. ISSN: 17534267, <http://dx.doi.org/10.1177/1753425913499947>

HUANG SX, McFall M, Cegielski AC, Kirkwood RN. 1999. Effect of dietary zinc supplementation on *Escherichia coli* septicemia in weaned pigs. *Journal of Swine Health and Production*. 7:109-111. ISSN: 1537-209X
<https://www.aasv.org/shap/issues/v7n3/v7n3p109.pdf>

HYUN-JU S, Young-Eun C, Taewan K, Hong-In S, In-Sook K. 2010. Zinc may increase bone formation through stimulating cell proliferation, alkaline phosphatase activity and collagen synthesis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Nutrition Research and Practice*. 4(5):356-361. ISSN: 2005-6168,
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2981717/pdf/nrp-4-356.pdf

INOUE T. 1981. Possible factors influencing immunoglobulin: A concentration in swine colostrum. *American Journal of Veterinary Research*. 42:533–536. ISSN: 0002-9645, <http://europepmc.org/abstract/med/7271021>

- ISLAM M, Loots DT. 2007. Diabetes, metallothionein and zinc interactions: a review. *Biofactors*. 29 (4):203-212. ISSN: 1872-8081, <http://dx.doi.org/10.1002/biof.5520290404>
- KAUTOULI M, Melin L, Jensen-Waern M, Wallgren P, Mollby R. 1999. The effect of zinc oxide supplementation on the stability of the intestinal flora with special reference to composition of coliformes in weaned pigs. *Journal of Applied Microbiology*. 87:564-573. ISSN: 1365-2672, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2672.1999.00853.x>
- KELLEHER S, McCormick NH, Velasquez V, Lopez V. 2011. Zinc in specialized secretory tissues: Roles in the pancreas, prostate, and mammary gland. *Advances in Nutrition*. 2:101–111. ISSN: 2156-5376, <http://advances.nutrition.org/content/2/2/101.full.pdf+html>
- LAGANA C, Ribeiro AML, Kessler A, Kratz LR, Pinheiro CC. 2007. Effect of the supplementation of vitamins and organic minerals on the performance of broilers under heat stress. *Revista Brasileira de Ciencia Avícola*. 9(1):01–06. ISSN: 1806-9061, <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-635X2007000100006>
- LEWIS CRG, Bunter KL. 2011. Effects of seasonality and ambient temperature on genetic parameters for production and reproductive traits in pigs. *Animal Production Science*. 51:615–626. ISSN, 1836-0939, <http://dx.doi.org/10.1071/AN10265>
- LI Y, Cao Y, Zhou X, Wang F, Shan T, Li Z, Xu W, Li C. 2015. Effects of zinc sulfate pretreatment on heat tolerance of Bama miniature pig under high ambient temperature. *Journal of Animal Science*. 93:3421–3430. ISSN: 1525-3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2015-8910>
- MACHADO-NETO R, Graves CN, Curtis SE. 1987. Immunoglobulins in piglets from sows heat-stressed prepartum. *Journal of Animal Science*. 65(2):445–455. ISSN: 1525-3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas1987.652445x>
- MADER TL, Davis MS, Brown-Brandl T. 2006. Environmental factors influencing heat stress in feedlot cattle. *Journal of Animal Science*. 84:712-719. ISSN: 1525- 3163, <http://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1622&context=animalscifacpub>
- MAGGINI S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. 2007. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular

and humoral immune responses. *The British Journal of Nutrition*. 1:29–35. ISSN: 1475-2662, <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114507832971>

MAHAN DC, Watts MR, St-Pierre N. 2009. Macro- and micromineral composition of fetal pigs and their accretion rates during fetal development. *Journal of Animal Science*. 87:2823–2832. ISSN: 1525- 3163, <http://www.prairieswine.com/pdf/40184.pdf>

MARAI IFM, El-Darawany AA, Fadiel A, Abdel-Hafez MAM. 2007. Physiological traits as affected by heat stress in sheep: a review. *Small Ruminant Research*. 71:1–12. ISSN: 0921-4488, <http://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2006.10.003>

MÉNDEZ-LUCAS A, Duarte JA, Sunny NE, Satapi S, He TT, Fu X, Bermúdez J, Burguess SC, Perales JC. 2013. PEPCK-M expression in mouse liver potentiates, not replaces, PEPCK-C mediated gluconeogenesis. *Journal of Hepatology*. 59 (1): 105-113. ISSN: 0168-8278, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.020>

MÉNDEZ-LUCAS A, Hyroššová P, Novellasdemunt L, Viñals F, Perales JC. 2014. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK-M) is a pro-survival, endoplasmic reticulum (ER) stress response gene involved in tumor cell adaptation to nutrient availability. *The Journal of Biological Chemistry*. 289 (32): 22090-102. ISSN - 0021-9258, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M114.566927>

MING-ZHE L, Jie-Ting H, Yi-Hao T, Syuan-Yian M, Chao-Ming F, Tu-Fa L. 2016. Nanosize of zinc oxide and the effects on zinc digestibility, growth performances, immune response and serum parameters of weanling piglets. *Animal Science Journal*. 87: 1379– 1385. ISSN: 1740-0929, <http://dx.doi.org/10.1111/asj.12579>

MISTRY HD, Williams PJ. 2011. The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. ID 841749, 12 pages. ISSN: 19420994, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/841749>

MOCCHIGIANI E, Giacconi R, Cipriano C, Malavolta M. 2009. NK and NKT cells in aging and longevity: role of zinc and metallothioneins. *Journal of Clinical Immunology*. 29:416– 425. ISSN: 1573-2592, <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-009-9298-4>

NOLLET L, Van der Klis JD, Lensing M, Spring P. 2007. The Effect of replacing inorganic with organic trace minerals in broiler diets on productive performance and mineral excretion. *The Journal of Applied Poultry Research*. 16:592–597. ISSN: 1537-0437, <https://doi.org/10.3382/japr.2006-00115>

NRC (National Research Council). 2012. Nutrient requirements of swine. 11th rev. ed. Natl. Acad. Press, Washington, DC. ISBN: 978-0-309-22423-9

PAYNE RL, Bidner TD, Fakler TM, Southern LL. 2006. Growth and intestinal morphology of pigs from sows fed two zinc sources during gestation and lactation. *Journal of Animal Science*. 84:2141-214. ISSN: 1525- 3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2005-627>

PEARCE SC, Gabler NK, Ross JW, Escobar J, Patience JF, Rhoads RP, Baumgard LH. 2013. The effects of heat stress and plane of nutrition on metabolism in growing pigs. *Journal of Animal Science*. 91:2108–2118. ISSN: 1525-3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2012-5738>

PEARCE SC, Sanz FMV, Torrison J, Wilson ME, Baumgard LH, Gabler NK. 2015. Dietary organic zinc attenuates heat stress–induced changes in pig intestinal integrity and metabolism. *Journal of Animal Science*. 93:4702–4713. ISSN: 1525- 3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas2015-9018>

QU H, Donkin SS, Ajuwon KM. 2015. Heat stress enhances adipogenic differentiation of subcutaneous fat depot–derived porcine stromovascular cells. *Journal of Animal Science*. 93(8):3832–3842. ISSN: 1525- 3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2015-9074>

QU H, Yan H, Lu H, Donkin SS, Ajuwon KM. 2016. Heat stress in pigs is accompanied by adipose tissue–specific responses that favor increased triglyceride storage¹. *Journal of Animal Science*. 94(5):1884–1896. ISSN: 1525- 3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas20150084>

RENAUDEAU D, Collin A, Yahav S, de Basilio V, Gourdine JL, R. Collier J. 2012. Adaptation to tropical climate and research strategies to alleviate heat stress in livestock production: A review. *Animal*. 6(5):707–728. ISSN: 1751-732X, <http://dx.doi.org/10.1017/S1751731111002448>

RICHARDS JD, Zhao J, Harrell RJ, Atwell CA, Dibner JJ. 2010. Trace Mineral Nutrition in Poultry and Swine. *Asian-Australian Journal of Animal Science*. 23 (11):1527-1534. ISSN, 1011-2367, <http://www.ajas.info/upload/pdf/23-200.pdf>

RICHARDS JD, Fisher PM, Evans JL, Wedekind KJ. 2015. Greater bioavailability of chelated compared with inorganic zinc in broiler chicks in the presence or absence of

elevated calcium and phosphorus. *Open Access Animal Physiology*. 7:97-109. ISSN: 1179-2779, <https://doi.org/10.2147/OAAP.S83845>

SANZ FMV, Pearce SC, Gabler NK, Patience JF. 2014. Effects of supplemental zinc amino acid complex on gut integrity in heat-stressed growing pigs. *Animal*. 8:43–50. ISSN: 1751-732X, <http://dx.doi.org/10.1017/S1751731113001961>

SCHLEGEL P, Sauvant D, Jondreville C. 2013. Bioavailability of zinc sources and their interaction with phytates in broilers and piglets. *Animal*. 7(1):47–59. ISSN: 1751-732X, <http://dx.doi.org/10.1017/S1751731112001000>

SLY WS, Hu PY. 1995. Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies. *Annual Review of Biochemistry*. 64:375– 401. ISSN: 1545-4509, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.bi.64.070195.002111>

SONG ZH, Ke YL, Xiao K, Jiao LF, Hong QH, Hu CH. 2015. Diosmectite–zinc oxide composite improves intestinal barrier restoration and modulates TGF- β 1, ERK1/2, and Akt in piglets after acetic acid challenge. *Journal of Animal Science*. 93:1599–1607. ISSN: 1525- 3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2014-8580>

SONI NEETA, Mishra SK, Swain R, Das A, Chichilichi B, Sethy K. 2013. Bioavailability and Immunity Response in Broiler Breeders on Organically Complexed Zinc Supplementatio. *Food and Nutrition Sciences*. 4: 1293-1300. ISSN: 2157-9458, <http://dx.doi.org/10.4236/fns.2013.412166>

STEEL GD, Torrie JH. 1985. Bioestadística: Principios y Procedimientos. (2da. Ed.) McGraw-Hill, México, D. F. ISBN: 0-07-060926-8

SWAMYNATHAN S. 2010. Krüppel-like factors: Three fingers in control. *Humans Genomics*. 4(4):263–270. ISSN: 1479-7364, <http://dx.doi.org/10.1186/1479-7364-4-4263>

VALLET JL, Rempel LA, Miles JR, Webel SK. 2014. Effect of essential fatty acid and zinc supplementation during pregnancy on birth intervals, neonatal piglet brain myelination, stillbirth, and preweaning mortality. *Journal of Animal Science*. 92(6):2422–2432. ISSN: 1525- 3163, <https://dx.doi.org/10.2527/jas.2013-7130>

ZHANG B, Guo Y. 2009. Supplemental zinc reduced intestinal permeability by enhancing occludin and zonula occludens protein-1 (ZO-1) expression in weaning piglets. *The British Journal of Nutrition*. 102:687–693. ISSN: 0007-1145, <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114509289033>

ZHANG HB, Wang MS, Wang ZS, Zhou AM, Zhang XM, Dong XW, Peng QH. 2014. Supplementation dietary zinc levels on growth performance, carcass traits, and intramuscular fat deposition in weaned piglet. *Biological Trace Element Research*. 161:69-77. ISSN: 1559-0720, <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-014-0078-5>

ZITKA O, Kukacka J, Krizkova S, Huska D, Adam V, Masarik M, Prusa R, Kizek R. 2010. Matrix Metalloproteinases. *Current Medicinal Chemistry*. 17:3751-3768. ISSN: 0929-8673,

http://web2.mendelu.cz/af_239_nanotech/data/pub/Matrix%20Metalloproteinases.pdf

CAPÍTULO 3. MÉTODO DE SUPLEMENTACIÓN DE ZINC ORGÁNICO Y RESPUESTA PRODUCTIVA DE CERDOS EN ETAPA DE INICIACIÓN EN CLIMA CÁLIDO (METHOD OF SUPPLEMENTATION OF ORGANIC ZINC AND PRODUCTIVE RESPONSE OF PIGS IN INITIATION STAGE IN WARM WEATHER)

Artículo Original. Mayo-Agosto 2018; 8(2): 68-80. Recibido: 27/02/2018 Aceptado: 28/03/2018. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2018.82.6>

Romo-Valdez Juan romo_14@hotmail.com, Barajas-Cruz Rubén rubar@uas.edu.mx, SilvaHidalgo Gabriela gabsilhid@uas.edu.mx, Enríquez-Verdugo Idalia idaliaenver@yahoo.com, Güémez-Gaxiola Héctor hectorguem@gmail.com, *Romo-Rubio Javier romo60@uas.edu.mx

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Sinaloa. México. *Autor responsable y de correspondencia: Romo-Rubio Javier. Boulevard San Ángel s/n, Colonia San Benito, Culiacán, Sinaloa, México, CP 80246. romo60@uas.edu.mx

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar la respuesta productiva de cerdos en etapa de iniciación bajo condiciones de alta carga de calor ambiental a la suplementación adicional con zinc orgánico, se usaron 816 lechones (21 días de edad y 6.280 ± 0.817 kg de peso corporal), nacidos de madres que fueron suplementadas con 0 ó 100 mg Zn/kg de dieta durante la gestación y lactación, bajo un diseño de bloques completos al azar con arreglo factorial $2 \times 2 \times 2$. El experimento se realizó en dos periodos: 1) Mayo-julio y 2) Septiembre-noviembre; cada uno con una duración de 49 días. En cada periodo, 408 lechones fueron agrupados por peso en 3 grupos uniformes, distribuidos en 12 corraletas (6 repeticiones/tratamiento). Los niveles de suplementación adicional probados fueron de 0 y 100 mg Zn/kg de dieta y los tratamientos consistieron en: 1) Madres no suplementadas-lechones no suplementados (Testigo); 2) Madres no suplementadas-lechones suplementados (ZnC); 3) Madres suplementadas-lechones no suplementados (ZnGL) y 4) Madres suplementadas-lechones suplementados (ZnGL + ZnC). Los cerdos se alimentaron con dietas que cubrieron sus requerimientos nutrimentales durante el experimento. El THI promedio fue de 78.19 ± 2.9 durante el periodo de prueba. No existió interacción entre tratamientos sobre las variables evaluadas. El suplementar Zn orgánico durante el periodo de gestación-lactación tendió ($P=0.06$) a disminuir la mortalidad; sin embargo, el continuar con la suplementación adicional durante la fase de iniciación no ofreció ventaja. No existieron diferencias en las otras variables evaluadas en el

grupo suplementado debido al método de suplementación. Se concluye que la suplementación adicional con 100 mg de Zn a partir de Metionina de Zinc durante la fase de gestación-lactación ayuda a disminuir la mortalidad en la etapa de iniciación, en lechones criados en clima cálido.

Palabras clave: Metionina de Zinc, lechones, mortalidad, desempeño productivo.

ABSTRACT

In order to evaluate the productive response of pigs in initiation under conditions of high environmental heat load to organic zinc additional supplementation, 816 piglets (21 days of age and 6.280 ± 0.817 kg of body weight) were used, born of mothers who were supplemented with 0 or 100 mg Zn / kg of diet during pregnancy and lactation, under a randomized complete block design with a 2 x 2 x 2 factorial arrangement. The experiment was carried out during two periods: 1) May-July and 2) September-November; each with duration of 49 days. In each period, 408 piglets were grouped by weight in 3 uniform groups, distributed in 12 pens (6 repetitions / treatment). The levels of additional supplementation tested were 0 and 100 mg Zn / kg of diet and the treatments were: 1) Mothers not supplemented-piglets not supplemented (Control); 2) Mothers not supplemented-supplemented piglets (ZnC); 3) Mothers supplemented-piglets not supplemented (ZnGL) and 4) Mothers supplemented-piglets supplemented (ZnGL + ZnC). The pigs were fed diets that met their nutritional requirements during the experiment. The average THI was 78.19 ± 2.9 during the test period. There was no interaction between treatments on the variables evaluated. Supplementing Zn during the gestation-lactation period tended ($P = 0.06$) to decrease mortality; however, continuing with additional supplementation during the initiation phase offered no advantage. There were no differences in the other variables evaluated in the supplemented group due to the supplementation method. It is concluded that additional supplementation with 100 mg of Zn from Zn during the gestation-lactation phase help to reduce the mortality in the initiation stage, in piglets bred in warm weather.

Keywords: Zinc methionine, piglets, mortality, productive performance.

INTRODUCCIÓN

El estrés calórico induce alteraciones en el sistema metabólico (Baumgard y Rhoads, 2013), que incluye la disminución en la liberación de hormona del crecimiento y tiroidea, provocando una reducción de la tasa metabólica basal (Aggarwal y Upadhyay, 2013), afectando la expresión de genes y proteínas involucradas en el metabolismo de la energía y nutrientes (Sanz *et al.*, 2015). El Zinc en la forma de ión metálico divalente, Zn^{2+} , es nutricionalmente esencial para todos los organismos vivos (Maret, 2013); es una mineral traza con probada importancia para la función de más de 300 enzimas (Chasapis *et al.*, 2012). La acción metabólica del Zn incluye el metabolismo energético, síntesis de proteína, metabolismo de ácidos nucleicos, integridad del tejido epitelial, reparación y división celular, transporte y utilización de vitamina A y absorción de vitamina E (Borah *et al.*, 2014).

Se ha sugerido que el Zn es requerido por el feto para apoyar la proliferación celular, y la diferenciación de tejidos en los órganos en desarrollo (Terrin *et al.*, 2015). La suplementación con Zn en la dieta de la cerda durante la gestación y lactancia reduce la mortalidad predestete (Payne *et al.*, 2006; Romo *et al.*, 2017), mejora la condición de los lechones durante la lactancia (Caine *et al.*, 2009) y la función inmune de los lechones (Romo *et al.*, 2017). También se ha sugerido, que la adición de Zn a la dieta previene la reducción y mejora la integridad intestinal durante el estrés calórico (Sanz *et al.*, 2014), disminuye la permeabilidad intestinal en los lechones durante el destete (Zhang y Guo, 2009), promueve la restauración del epitelio intestinal (Song *et al.*, 2015) y mejora el metabolismo proteico en los cerdos (Pearce *et al.*, 2015).

Debido a que los requerimientos de Zn se incrementan durante el estrés por calor (Lagana *et al.*, 2007), se ha sugerido que la adición de Zn a la dieta alimenticia puede ser usada para atenuar la disminución sérica de Zn durante periodos con temperaturas ambientales elevadas (Li *et al.*, 2015). Las dietas para cerdos son generalmente suplementadas con Zn inorgánico ($ZnSO_4$ o ZnO) para asegurar el consumo requerido; siendo el $ZnSO_4$ la fuente inorgánica con más alta biodisponibilidad (NRC, 2012). En años recientes, el uso de fuentes orgánicas se ha explorado debido a su mayor biodisponibilidad (Star *et al.*, 2012).

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la suplementación adicional de zinc orgánico en la respuesta productiva de cerdos en iniciación, bajo condiciones de alta carga de calor ambiental, nacidos de madres suplementadas o no con Zn orgánico durante la gestación y lactación.

MATERIAL Y MÉTODOS

El experimento se realizó en la granja porcina "La Huerta", localizada en la Sindicatura de Culiacancito, Culiacán, Sinaloa., con coordenadas geográficas: 24° 49' 38' latitud Norte y 107° 22' 47' longitud Oeste. El lugar cuenta con una altitud de 60 metros sobre el nivel del mar (msnm); el clima se clasifica como semiseco muy cálido (BS1(h')), con temperatura media anual de 24.9 °C, con máximas de 45°C en los meses de julio y agosto y mínimas de 7°C en diciembre y enero. La precipitación pluvial promedio es de 671.4 mm, con precipitaciones máximas en los meses de julio, agosto y septiembre.

El trabajo se realizó durante los meses de mayo-julio (primer periodo) y de septiembre a noviembre de 2015 (segundo periodo); la temperatura promedio durante estos periodos fue de 28.68 °C y humedad relativa del 63% (CIAD, 2015). Durante el periodo de prueba los cerdos estuvieron expuestos a un índice de temperatura y humedad (THI) de 78.19 ± 2.9 , de acuerdo con Mader *et al.* (2006).

Diseño experimental. Se utilizaron 816 lechones con una edad promedio de 21 días y 6.280 ± 0.817 kg de peso corporal, provenientes de un estudio previo (Romo *et al.*, 2017), realizado en cerdas que recibieron o no alimento adicionado con 100 mg de Zn orgánico a partir de metionina de zinc (MetZn)/kg de alimento a partir de los 35 días de gestación hasta el momento del destete. Los lechones fueron asignados a uno de cuatro tratamientos en un diseño experimental de BCA con arreglo factorial 2 x 2 x 2, para recibir o no, alimento suplementado adicionalmente con 100 mg de Zn/kg; donde los factores fueron: el método de suplementación (1. suplementación en gestación-lactancia y 2. Suplementación durante el periodo de iniciación), el nivel de suplementación adicional de Zn (0 y 100 mg/kg de alimento) y el periodo de estudio (1. mayo-julio y 2. septiembrenoviembre).

Los tratamientos fueron: 1) Madres no suplementadas-lechones no suplementados (Testigo; n = 204); 2) Madres no suplementadas-lechones suplementados (ZnC; n = 204); 3) Madres suplementadas-lechones no suplementados (ZnGL; n = 204) y 4) Madres suplementadas-lechones suplementados (ZnGL + ZnC; n = 204). Durante las dos primeras semanas posdestete los cerdos recibieron alimento comercial, Vimifos Fase 1® y Vimifos Fase 2®, a los que se le adicionaron 100 mg Zn orgánico/kg; las dietas de preiniciación e iniciación fueron elaboradas en la granja a base de maíz-pasta de soya. Las dietas contenían el aporte nutrimental para cada etapa fisiológica (ver Cuadros 3 y 4).

Manejo de los animales. En cada periodo de estudio, los lechones previamente pesados e identificados, fueron alojados en 12 corraletas, cada una con un espacio de 12 m² (8 x 1.5 m); la corraleta estuvo dividida con un comedero de acero tipo tolva al centro, de tal forma que en una de las mitades (4 x 1.5 m) se alojaron 17 hembras y en la otra 17 machos. La corraleta tuvo piso de rejilla de acero, en salas cerradas totalmente techadas y con ventilación forzada. Cada una de las divisiones tuvo dos bebederos de chupón metálico. Los cerdos tuvieron acceso permanente a agua de bebida y alimentación a libre acceso. El día 49 después de iniciado el estudio los cerdos fueron pesados. La unidad experimental fue la corraleta completa.

Mediciones. Se registró el alimento servido en cada corraleta. Al final de cada periodo de prueba se pesaron los cerdos de cada corral y con la información de consumo de alimento y ganancia de peso se obtuvo el promedio de ganancia diaria de peso y consumo diario de alimento, así como la conversión alimenticia. También se registró la mortalidad durante cada periodo de estudio.

Análisis estadístico. A las variables de consumo de alimento, ganancia diaria de peso y conversión alimenticia, se le aplicó un análisis de varianza para un diseño por bloques completos al azar con arreglo factorial 2 x 2 x 2. Los valores de número de muertos y mortalidad fueron analizados por estadística no paramétrica con la prueba de Kruskal-Wallis. Se realizó análisis de contrastes para determinar el efecto del método de suplementación sobre las variables en estudio; los contrastes realizados fueron: Testigo vs. Tratamiento 2 (Madres no suplementadas-lechones suplementados) y Tratamiento 4 (Madres suplementadas-lechones suplementados) y Testigo vs. Tratamiento 3

(Madres suplementadas-lechones no suplementados) y Tratamiento 4 (Madres suplementadaslechones suplementados). El alfa para aceptar diferencia estadística fue $P < 0.05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las condiciones de clima durante el experimento se muestran en los Cuadros 1 y 2. El THI máximo diario excedió el valor termo neutral límite para los cerdos, que es de un THI de 74 (Mader *et al.*, 2006) para cada día del estudio. Durante el periodo 1 (mayo-julio) los cerdos estuvieron expuestos a una temperatura ambiental promedio de 29.66 °C y humedad relativa del 54.45%; lo que de acuerdo con Mader *et al.* (2006), estuvieron en un THI promedio de 78.49, que indica un estado de alerta fisiológica; sin embargo, durante la mayor parte del tiempo que duró el experimento estuvieron en un THI superior a 80; lo que indica que los cerdos estuvieron expuestos a estrés calórico. Durante el periodo 2 (septiembre-noviembre), los cerdos estuvieron expuestos a una temperatura ambiental promedio de 27.7 °C y humedad relativa del 70.39 % (THI = 77.9; alerta fisiológica).

En los cerdos en crecimiento, la exposición constante al estrés calórico aumenta notablemente las tasas de respiración y la temperatura corporal, disminuye las ganancias de peso corporal y reduce significativamente el consumo de alimento (Pearce *et al.*, 2013b); asimismo, provoca una redistribución de la sangre a la periferia en un intento por maximizar la disipación del calor radiante; mientras que a nivel gastrointestinal ocurre una vasoconstricción para redefinir el flujo sanguíneo (Lambert, 2008); en consecuencia, la reducción del flujo sanguíneo y de nutrientes al epitelio intestinal, compromete la integridad de la barrera intestinal (Yan *et al.*, 2006). Pearce *et al.* (2013a) indicaron que tanto el estrés calórico como el consumo reducido de alimento disminuyen la integridad intestinal y aumentan la permeabilidad a las endotoxinas.

Cuadro 1. Promedio semanal de humedad relativa, temperatura ambiente y THI para el periodo 1 (mayo-julio de 2015) del experimento.

Semana	Prom. HR	Prom.T (°C)	Min T (°C)	Max T (°C)	Prom. THI ¹	Min THI	Max THI
1	52.52	26.48	17.36	37.69	73.92	61.83	88.77
2	47.67	26.89	16.31	38.56	73.88	60.44	88.68
3	57.05	30.60	24.17	39.14	80.13	71.32	91.83
4	56.14	30.84	24.66	39.00	80.31	71.90	91.41
5	55.24	30.81	23.79	39.59	80.12	70.69	91.97
6	55.24	30.81	23.79	39.59	80.12	70.69	91.97
7	57.29	31.20	25.14	39.57	80.94	72.64	92.42
Promedio	54.45	29.66	22.17	39.02	78.49	68.50	91.01

¹Índice de temperatura y humedad (THI) = $0.8 \times \text{Temperatura ambiente} + [(\% \text{ humedad relativa} + 100) \times (\text{temperatura ambiente} - 14.4)] + 46.4$. THI rangos (normal THI <74; alerta 75 a 79; peligro 79 a 84; y emergencia >84).

Cuadro 2. Promedio semanal de humedad relativa, temperatura ambiente y THI para el periodo 2 (septiembre-noviembre de 2015) del experimento.

Semana	Prom. HR	Prom.T (°C)	Min T (°C)	Max T (°C)	Prom. THI ¹	Min THI	Max THI
1	71.84	30.68	25.51	38.80	82.63	74.81	94.97
2	77.41	27.20	23.16	33.91	77.89	71.60	88.36
3	75.56	28.02	23.50	34.89	79.06	72.05	89.73
4	67.60	28.97	23.16	37.43	79.46	70.89	91.94
5	65.16	27.17	21.00	35.70	76.46	67.55	88.80
6	65.16	27.17	21.00	35.70	76.46	67.55	88.80
7	70.02	24.70	19.57	33.03	73.37	65.69	85.81
Promedio	70.39	27.70	22.41	35.64	77.90	70.02	89.77

¹Índice de temperatura y humedad (THI) = $0.8 \times \text{Temperatura ambiente} + [(\% \text{ humedad relativa} + 100) \times (\text{temperatura ambiente} - 14.4)] + 46.4$. THI rangos (normal THI <74; alerta 75 a 79; peligro 79 a 84; y emergencia >84).

El zinc es esencial para la función normal de la barrera intestinal y para la regeneración del epitelio intestinal dañado (Zhong *et al.*, 2010); la suplementación con zinc reduce la permeabilidad intestinal de los lechones durante el destete (Zhang y Guo, 2009). Además, el Zn participa en el sistema de defensa antioxidante del organismo animal y la deficiencia de Zn incrementa el daño oxidativo en la membrana celular, causado por los radicales libres (Waeytens *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2013).

El efecto del consumo de alimento adicionado con metionina de Zn durante la etapa de gestación y lactancia (GL), por parte de la cerda y de los lechones durante la etapa de iniciación, se muestra en la Cuadro 5. La mortalidad tendió a ser menor ($P = 0.06$) en

los cerdos destetados provenientes de cerdas que consumieron alimento adicionado con 100 mg de Zn/kg de alimento durante la etapa de GL.

En un trabajo previo Romo *et al.* (2017), observaron que el consumo adicional de 100 mg de Zn durante el periodo de gestación y lactancia, disminuyó ($P = 0.006$) la mortalidad de lechones durante la lactancia (11 vs. 26%); resultados similares informaron Payne *et al.* (2006), quienes al ofrecer alimento con 100 ppm de $ZnSO_4$ más la adición de 100 ppm de una fuente orgánica de Zn-aminoácidos (ZnAA), desde los 15 d de gestación; y durante la lactancia observaron una mayor sobrevivencia de lechones durante la lactación y más lechones destetados por camada. También, Caine *et al.* (2009), informaron que el consumo de dietas adicionadas con 250 mg/kg de ZnAA por las cerdas durante el último tercio de gestación, así como la administración gástrica por intubación de 40 mg Zn, a partir de metionina de zinc (MetZn) a los lechones lactantes al momento del nacimiento, a los 7 y 14 d de edad, mejoraba la condición de los lechones durante la lactancia.

Se ha sugerido que el Zn es requerido por el feto para apoyar la proliferación celular, y la diferenciación de tejidos en los órganos en desarrollo (Terrin *et al.*, 2015). Estos efectos del Zn durante la gestación y lactación, son especialmente importantes porque la cerda puede proveer los nutrientes necesarios para apoyar el crecimiento y desarrollo del feto y el lechón; además, las reservas corporales de los elementos traza han mostrado que sirven como una fuente para reunir los requerimientos nutricionales del feto (Mahan y Vallet, 1997).

Hay varios informes respecto al efecto del Zn en el cerdo, pero son pocos los estudios realizados con fuentes orgánicas de Zn en las cerdas gestantes y lactantes, y los efectos subsecuentes sobre el cerdo en crecimiento. Al respecto, Caine *et al.* (2009), sugirieron que el consumo de dietas adicionadas con 250 mg/kg de Zn a partir de ZnAA, durante el último trimestre de gestación de las cerdas, elevó la concentración sérica de Zn en los lechones lactantes, pero no informaron sobre el desempeño de los lechones durante la etapa de iniciación. Romo *et al.* (2017) indicaron que los lechones destetados de cerdas que consumieron alimento adicionado con Zn a partir de los 35 días de gestación y durante la lactancia, tuvieron una mayor ($P = 0.001$) concentración plasmática de IgG (267 vs. 390.8 ng/ml) a los 14 días posdestete. También se ha

informado que en pollos de engorda la suplementación con Zn incrementa los títulos de IgM e IgG (Sunder *et al.*, 2008).

El consumo de alimento adicionado con 100 mg de Zn/kg de alimento, a partir de metionina de zinc, durante GL y 49 días posdestete, no mejoró ($p > 0.05$) el comportamiento productivo de los cerdos en iniciación. Se sabe que los lechones destetados son sometidos a importantes cambios nutricionales y ambientales, que alteran de manera dramática el equilibrio de la microbiota del aparato gastrointestinal; lo que proporciona una oportunidad para que los patógenos colonicen y causen enfermedades, y provoquen un rendimiento pobre en el crecimiento e incluso la muerte. También se ha informado que el estrés por calor daña la integridad de la barrera intestinal, lo que puede aumentar la circulación de endotoxinas (Pearce *et al.*, 2012).

Se ha sugerido que la suplementación con Zn a la dosis adecuada, podría mejorar aspectos de la integridad del intestino delgado y atenuar el daño intestinal (Ineu *et al.*, 2013, Sanz *et al.*, 2014). Sin embargo, niveles farmacológicos de Zn (entre 300 a 3000 ppm) se usan a menudo en la industria porcina en las dietas de cerdos en iniciación, inmediatamente después del destete; y se ha informado que aumentan el rendimiento en el crecimiento (Morales *et al.*, 2012).

En este estudio el contenido de Zn inorgánico de las dietas testigo utilizadas, fue de 2064 mg de Zn/kg en el alimento comercial Vimifos Fase 1® y 2395 mg/kg en Vimifos Fase 2®, consumido durante un periodo de siete días posdestete cada uno; en el alimento preiniciador que se ofreció durante un periodo de 14 días el contenido fue de 1251 mg de Zn/kg y el alimento de iniciación contenía 173 mg de Zn/kg, mismo que se ofreció por un periodo de 21 días; niveles que están por arriba de los requerimientos nutricionales del cerdo (NRC, 2012). A las dietas testigo se les adicionó 100 mg de Zn orgánico/kg, a partir de metionina de zinc; nivel adicional que no mejoró la respuesta productiva de los cerdos en la etapa de iniciación.

Niveles farmacológicos de zinc inorgánico previenen enfermedades diarreicas en los lechones; al respecto se ha demostrado que el óxido de zinc tiene propiedades antimicrobianas, provocando cambios en el ecosistema gastrointestinal del lechón (Molist *et al.*, 2011, Slade *et al.*, 2011, Pieper *et al.*, 2012, Hu *et al.*, 2013); lo que condujo a la suposición de que altos niveles de óxido de zinc en la dieta, aumenta el

crecimiento de los cerdos destetados mediante el control de la población de bacterianas patógenas a nivel intestinal. Al respecto, Zhang y Guo (2009) indicaron que altas concentraciones de Zn en la dieta disminuyen la permeabilidad intestinal evitando el traslado de bacterias patógenas a través de la barrera intestinal; en este sentido, Debski (2016) sugirió que para el tratamiento de la diarrea, sólo dosis farmacológicas de 2000-3000 mg de ZnO/kg de alimento, son benéficas durante las primeras 2-3 semanas después del destete; aunque otros investigadores han informado que dosis farmacológicas de 1000 a 3000 mg de zinc/kg de alimento se pueden administrar a los lechones hasta por cinco semanas, para prevenir o superar la diarrea posdestete y mejorar el rendimiento de los cerdos (ANSES, 2013; Sales, 2013).

Se ha demostrado que el estrés del destete provoca deficiencias de Zn en los lechones (Davin *et al.*, 2013), lo que puede afectar su comportamiento productivo; sin embargo, el reabastecimiento de estas pérdidas no justifican la suplementación con dosis farmacológicas, debido a que la homeostasis del zinc es un "sistema cerrado", y sólo alrededor del 0.1% del total de zinc necesita ser reabastecido diariamente (Maret y Sandstead, 2006); por lo que parece ser, que a los cerdos criados en ambientes con estatus sanitarios elevados, la suplementación de Zn debe hacerse con bajos niveles; al respecto, en la comunidad europea se ha propuesto que la concentración máxima de Zn en la alimentación de lechones y cerdas debe ser de 150 mg/kg de alimento la (EFSA, 2014).

Cuadro 3. Análisis químico proximal de los alimentos comerciales ofrecidos a los lechones destetados en los primeros 14 días del periodo de estudio

Ingredientes	¹ Vimifos Fase 1® (7 días)	² Vimifos Fase 2® (7 días)
Proteína cruda (%; mínimo)	20	18
Grasa cruda (%; mínimo)	4	3
Fibra cruda (%; máximo)	3	3
Humedad (%; máximo)	12	12
Cenizas (%; máximo)	8	9
E.L.N.	53	55

¹Dieta control (comercial) que contenía 2064 mg de Zn/kg a partir de una fuente inorgánica; ²Dieta control (comercial) que contenía 2395 mg de Zn/kg a partir de una fuente inorgánica. A cada una de las dietas de prueba se le adicionaron 100 mg de Zn a partir de MetZn.

Cuadro 4. Composición y aporte nutrimental de las dietas ofrecidas a los cerdos de iniciación a partir de los 14 posdestete.

Ingredientes	¹ Pre-iniciador (14 días)	² Iniciador (21 días)
Maíz	603	738
Pasta de soya	206	218
Aceite	16	12
Vimifos Baby Pig Mix	175	
Premezcla mineral		32
Aporte nutrimental		
E.M.(Mcal Kg ⁻¹)	3.304	3.355
Proteína (%)	18.700	16.949
Lisina (%)	1.271	1.177
Fibra (%)	2.266	2.499
Fósforo (%)	0.691	0.599
Calcio (%)	0.938	0.693

¹Dieta control que contenía 1251 mg de Zn/kg a partir de una premezcla mineral; ²Dieta control que contenía 173 mg de Zn/kg a partir de una premezcla mineral. A cada una de las dietas de prueba se le adicionaron 100 mg de Zn a partir de MetZn.

Cuadro 5. Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico durante el periodo de gestación y lactancia, y en la etapa de iniciación en el desempeño productivo de cerdos en crecimiento bajo estrés calórico, en dos periodos del año (mayo-julio y septiembre-noviembre de 2015).

Variable	¹ Tratamientos				Error estándar	² Factores principales			Interacción			³ Contrastes	
	Testigo	ZnC	ZnGL	ZnGL + ZnC		P	ZnGL	ZnC	P x ZnGL	P x ZnC	ZnGL X ZnC	1	2
Peso Inicial, kg	6.33	6.28	6.26	6.27	0.366	0.81	0.91	0.97	0.91	0.87	0.92	0.90	0.88
Peso Final, kg	21.00	21.53	21.22	21.78	0.963	0.94	0.82	0.56	0.73	0.60	0.99	0.58	0.68
4 GDP, kg/día	0.30	0.31	0.31	0.32	0.016	0.97	0.76	0.53	0.72	0.60	0.99	0.50	0.59
Consumo, kg/día	0.60	0.59	0.57	0.58	0.034	0.15	0.55	0.90	0.63	0.89	0.84	0.83	0.61
Consumo/ganancia	1.99	1.90	1.88	1.83	0.075	0.05	0.24	0.35	0.95	0.73	0.76	0.18	0.15
5 Muertos, n	0.93	0.67	0.17	0.17	0.308	0.18	0.07	0.78	-	-	-	0.29	0.09
5 Mortalidad, %	2.33	2.00	0.50	0.50	0.869	0.18	0.06	0.85	-	-	-	0.32	0.10

¹Tratamientos: Testigo = madres no suplementadas-lechones no suplementados, ZnC = Madres no suplementadas-lechones suplementados; ZnGL = madres suplementadas-lechones no suplementados; ZnGL + ZnC = madres suplementadas-lechones suplementados. Suplemento de 100 mg de Zn/kg de alimento, proporcionados a partir de metionina de zinc (Zinpro 100; Zinpro, Eden Prairie, MN). ² Factores: P = Periodo (1,2), método de suplementación = ZnGL y ZnC, nivel de adición de Zn (0 y 100 mg/kg alimento); ³Contrastes: 1 = Testigo vs. ZnC y ZnGL+ ZnC; 2 = Testigo vs. ZnGL y ZnGL+ ZnC; ⁴GDP = Ganancia diaria de peso corporal; ⁵Los valores de número de muertos y mortalidad fueron analizados por estadística no paramétrica con la prueba de Kruskal-Wallis. Conversión/ganancia: Periodo 1 = 1.824, periodo 2 = 1.978, error estándar 0.051; Muertos: ZnGL = 0.17, ZnC = 0.75, error estándar 0.213; Mortalidad ZnGL = 0.50; ZnC = 2.17, error estándar 0.599.

Los resultados obtenidos en el comportamiento productivo de los cerdos en iniciación del presente estudio eran previsibles; sin embargo, la disminución de la mortalidad en los cerdos durante dicha etapa, provenientes de cerdas que recibieron dietas suplementadas con Zn durante la gestación y lactancia, sugiere que este método de suplementación puede mejorar la capacidad de respuesta inmunológica y de adaptación fisiológica de los lechones a eventos estresantes durante el periodo de iniciación.

CONCLUSIÓN

La suplementación con 100 mg de Zn orgánico/kg de alimento a partir metionina de zinc durante la gestación y la lactancia, puede ser un método útil para disminuir la mortalidad de los lechones durante la etapa de iniciación, criados bajo condiciones de alta carga calórica.

LITERATURA CITADA

AGGARWAL A, Upadhyay R. 2013. Thermoregulation. In: A. Aggarwal, editor, Heat stress and animal productivity. Springer Press, New Delhi, India. p. 27–42. ISBN: 978-81322-0879-2

ANSES (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety). 2013. Opinion of the on the use of zinc oxide in the diet of piglets at weaning to reduce the use of antibiotics. *ANSES Opinion*. Request No. 2012-SA-0067 Available online: <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/ALAN2012sa0067Ra.pdf>

BAUMGARD LH, Rhoads Jr. RP. 2013. Effects of heat stress on postabsorptive metabolism and energetics. *Annual Review of Animal Biosciences*. 1:311–337. ISSN: 2165-8102. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-animal-031412-103644>

BORAH S, Sarmah BC, Chakravarty P, Naskar S, Dutta DJ, Kalita D. 2014. Effect of zinc supplementation on serum biochemicals in grower pig. *Journal of Applied Animal Research*. 42 (2): 244- 248. ISSN: 0971-2119. <http://dx.doi.org/10.1080/09712119.2013.824888>

CAINE WR, Metzler-Zebeli BU, McFall M, Miller B, Ward TL, Kirkwood RN, Mosenthin R. 2009. Supplementation of diets for gestating sows with zinc amino acid complex and gastric intubation of suckling pigs with zinc-methionine on mineral status, intestinal

morphology and bacterial translocation in lipopolysaccharide-challenged early-weaned pigs. *Research in Veterinary Science*. ISSN: 0034-5288. 86(3):453–462. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2008.10.005>. Epub 2008 Dec 4

CHASAPIS CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. 2012. Zinc and human health: an update. *Archives of Toxicology*. 86(4):521–534. ISSN: 0340-5761. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-011-0775-1>

DAVIN R, Manzanilla EG, Klasing KC, Perez JF. 2013. Effect of weaning and in-feed high doses of zinc oxide on zinc levels in different body compartments of piglets. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 97, (Suppl. s1): 6-12. ISSN:0931-2439. <http://dx.doi.org/10.1111/jpn.12046>.

DEBSKI B. 2016. Supplementation of pigs diet with zinc and copper as alternative to conventional antimicrobials. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 19 (4): 917–924. ISSN: 2300-2557. <http://dx.doi.org/10.1515/pjvs-2016-0113>

EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed). 2014. Scientific Opinion on the potential reduction of the currently authorised maximum zinc content in complete feed. *EFSA Journal*. 12(5):3668-3677. ISSN 1831 – 4732. <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3668>

HU CH, Xiao K, Song J and Luan ZS. 2013. Effects of zinc oxide supported on zeolite on growth performance, intestinal microflora and permeability, and cytokines expression of weaned pigs. *Animal Feed Science and Technology*. 181:65–71. ISSN: 0377-8401. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377840113000539?via%3Dihub>

INEU RP, Oliveira CS, Oliveira VA, Moraes-Silva L, da Luz SCA, and Pereira ME. 2013. Antioxidant effect of zinc chloride against ethanol-induced gastrointestinal lesions in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 58:522–529. ISSN:0278-6915. Disponible en:

https://ac.els-cdn.com/S0278691513003268/1-s2.0-S0278691513003268-main.pdf?_tid=spdf-ddb64d0c4bd4-4a3a-9a00-202221d993a4&acdnat=1519702406_629c8214116f88bad65642b760dc3ff1

LAGANA C, Ribeiro AML, Kessler A, Kratz LR, Pinheiro CC. 2007. Effect of the supplementation of vitamins and organic minerals on the performance of broilers under

heat stress. *Brazilian Journal of Poultry Science*. 9(1):39–43. ISSN 1516-635X. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-635X2007000100006>

LAMBERT GP. 2008. Intestinal barrier dysfunction, endotoxemia, and gastrointestinal symptoms: The 'canary in the coal mine' during exercise heat-stress. *Medicine and Sport Science*. 53:61–73. ISSN, 02545020. <http://dx.doi.org/10.1159/000151550>

LI Y, Cao Y, Zhou X, Wang F, Shan T, Li Z, Xu W, Li C. 2015. Effects of zinc sulfate pretreatment on heat tolerance of Bama miniature pig under high ambient temperature. *Journal of Animal Science*. 93(7):3421–3430. ISSN: 0021-8812. <https://doi.org/10.2527/jas.2015-8910>

MADER TL, Davis MS, Brown-Brandl T. 2006. Environmental factors influencing heat stress in feedlot cattle. *Journal of Animal Science*. 84:712-719. ISSN: 0021-8812. Disponible en: <http://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1622&context=animalscifacpub>

MAHAN DC, Vallet JL. 1997. Vitamin and mineral transfer during fetal development and the early postnatal period in pigs. *Journal of Animal Science*. 75(10):2731–2738. ISSN: 0021-8812. <http://dx.doi.org/10.2527/1997.75102731x>

MARET W, Sandstead HH. 2006. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 20(1):3–18. ISSN, 0946672X. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2006.01.006>

MARET W. 2013. Zinc biochemistry: From a single zinc enzyme to a key element of life. *Advances in Nutrition*. 4(1):82–91. ISSN: 2161-8313. <http://dx.doi.org/10.3945/an.112.003038>.

MOLIST F, Hermes RG, Gómez de Segura A, Martín-Orúe SM, Gasa J, Garcia Manzanilla E and Pérez JF, 2011. Effect and interaction between wheat bran and zinc oxide on productive performance and intestinal health in post-weaning piglets. *British Journal of Nutrition*. 105(11):1592–1600. ISSN: 0007-1145. <http://doi.org/10.1017/S0007114510004575>

MORALES J, Cordero G, Piñeiro C, Durosoy S. 2012. Zinc oxide at low supplementation level improves productive performance and health status of piglets.

Journal of Animal Science. 90 (suppl. 4): 436–438. ISSN: 0021-8812. <https://doi.org/10.2527/jas.53833>.

NRC. 2012. Nutrient requirements of swine. 11th rev. ed. Natl. Acad. Press, Washington, DC. ISBN: 978-0-309-22427-7, DOI: <https://doi.org/10.17226/13298>

PAYNE RL, Bidner TD, Fakler TM and LL Southern. 2006. Growth and intestinal morphology of pigs from sows fed two zinc sources during gestation and lactation. *Journal of Animal Science*. 84:2141-214. ISSN: 0021-8812, <https://dx.doi.org/10.2527/jas.2005-627>

PEARCE SC, Gabler NK, Ross JW, Escobar J, Patience JF, Rhoads RP, Baumgard LH. 2013b. The effects of heat stress and plane of nutrition on metabolism in growing pigs. *Journal of Animal Science*. 91(5):2108–2118. ISSN: 0021-8812, <https://doi.org/10.2527/jas2012-5738>

PEARCE SC, Mani V, Boddicker RL, Johnson JS, Weber TE, Ross JW, Baumgard LH, and Gabler NK. 2012. Heat stress reduces barrier function and alters intestinal metabolism in growing pigs. *Journal of Animal Science*. 90(Suppl. 4):257–259, doi: <https://dx.doi.org/10.2527/jas.52339>.

PEARCE SC, Mani V, Weber TE, Rhoads RP, Patience JF, Baumgard LH, and Gabler NK. 2013a. Heat stress and reduced plane of nutrition decreases intestinal integrity and function in pigs. *J. Anim. Sci*. 91:5183–5193. ISSN: 0021-8812, <https://doi.org/10.2527/jas2013-6759>

PEARCE SC, Sanz Fernandez MV, Torrison J, Wilson ME, Baumgard LH, Gabler NK. 2015. Dietary organic zinc attenuates heat stress–induced changes in pig intestinal integrity and metabolism. *Journal of Animal Science*. 93(10):4702–4713. ISSN: 0021-8812, <https://dx.doi.org/10.2527/jas2015-9018>

PIEPER R, Vahjen W, Neumann K, Van Kessel AG and Zentek J, 2012. Dose-dependent effects of dietary zinc oxide on bacterial communities and metabolic profiles in the ileum of weaned pigs. 96(5): 825–833. ISSN: 0931-2439. <https://dx.doi.org/10.1111/j.14390396.2011.01231.x>.

ROMO JM, Romo JA, Barajas R, Enríquez I, Silva G, Montero A. 2017. Efecto del consume de zinc orgánico en la respuesta productiva de la cerda y su camada. *Abanico*

veterinario, Mayo-Agosto 2017; 7(2):43-59. ISSN 2448-6132, <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2017.72.4>

SALES J. 2013. Effects of pharmacological concentrations of dietary zinc oxide on growth of post-weaning pigs: A meta-analysis. *Biological Trace Element Research*. 152 (3):343–349. ISSN: 0163-498, <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-013-9638-3>

SANZ FMV, Johnson JS, Abuajamieh M, Stoakes SK, Seibert JT, Cox L, Kahl S, Elsasser TH, Ross JW, Isom SC., Rhoads RP, Baumgard LH. 2015. Effects of heat stress on carbohydrate and lipid metabolism in growing pigs. *Physiological Reports*. 3(2):e12315: 1-17. ISSN: 2051-817X. <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.12315>

SANZ FMV, Pearce SC, Gabler NK, Patience JF, Wilson ME, Socha MT, Torrison JL, Rhoads RP, and Baumgard LH. 2014. Effects of supplemental zinc amino acid complex on gut integrity in heat-stressed growing pigs. *Animal*. 8(1):43–50. ISSN: 1751-7311, <http://dx.doi.org/10.1017/S1751731113001961>

SLADE RD, Kyriazakis I, Carroll SM, Reynolds FH, Wellock IJ, Broom LJ and Miller HM, 2011. Effect of rearing environment and dietary zinc oxide on the response of group housed weaned pigs to enterotoxigenic *Escherichia coli* O149 challenge. *Animal*. 5 (8): 1170–1178. ISSN: 1751-7311, <http://dx.doi.org/10.1017/S1751731111000188>

SONG ZH, Ke YL, Xiao K, Jiao LF, Hong QH, Hu CH. 2015. Diosmectite–zinc oxide composite improves intestinal barrier restoration and modulates TGF- β 1, ERK1/2, and Akt in piglets after acetic acid challenge. *Journal of Animal Science*. 93:1599–1607. ISSN: 0021-8812, <http://dx.doi.org/10.2527/JAS.2014-8580>

STAR L, van der Klis JD, Rapp C, Ward TL. 2012. Bioavailability of organic and inorganic zinc sources in male broilers. *Poultry Science*. 91(12):3115-3120. ISSN: 0032-5791, <https://doi.org/10.3382/ps.2012-02314>

SUNDER GS, Panda AK, Gopinath NCS, Rama RSV, Raju MVLN, Reddy MR, and Kumar CV. 2008. Effects of higher levels of zinc supplementation on performance, mineral availability, and immune competence in broiler chickens. *The Journal Applied Poultry Research*. 17(1):79–86. ISSN: 1056-6171, <https://doi.org/10.3382/japr.2007-00029>

- TERRIN G, Canani RB, Di Chiara M, Pietravalle A, Aleandri V, Conte F, De Curtis M. 2015. Zinc in Early Life: A Key Element in the Fetus and Preterm Neonate. *Nutrients*. 7(12):10427–10446. ISSN: 2072-6643, <http://dx.doi.org/doi:10.3390/nu7125542>
- WAEYTENS A, De Vos M, Laukens D. 2009. Evidence for a Potential Role of Metallothioneins in Inflammatory Bowel Diseases. *Mediators of Inflammation*. Article ID 729172: 9 pages. ISSN: 0962-9351, <http://dx.doi.org/10.1155/2009/729172>
- WANG X, Valenzano MC, Mercado JM, Zurbach EP, Mullin JM. 2013. Zinc supplementation Modifies Tight Junctions and Alters Barrier Function of CACO-2 Human Intestinal Epithelial Layers. *Digestive Diseases and Sciences*. 58(1):77-87. ISSN: 0163-2116, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-012-2328-8>
- YAN Y, Zhao Y, Wang H, and Fan M. 2006. Pathophysiological factors underlying heatstroke. *Medical Hypotheses*. 67(3):609–617, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.12.048>
- ZHANG B, Guo Y. 2009. Supplemental zinc reduced intestinal permeability by enhancing occludin and zonula occludens protein-1 (ZO-1) expression in weaning piglets. *British Journal of Nutrition*. 102:687–693. ISSN: 00071145, <https://doi.org/10.1017/S0007114509289033>
- ZHONG W, McClain CJ, Cave M, Kang J and Zhou Z. 2010. The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal Liver Physiology*. 298(5):G625-G633. ISSN: 0193- 1857, <https://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00350.2009>

"

CAPÍTULO 4. INTERACCIÓN DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ZINC-METIONINA DURANTE EL PERIODO DE GESTACIÓN-LACTACIÓN Y DE DESARROLLO-FINALIZACIÓN EN EL DESEMPEÑO PRODUCTIVO Y MORFOLOGÍA DEL EPITELIO INTESTINAL DE CERDOS EN ENGORDA BAJO CONDICIÓN CALUROSA O FRESCA (INTERACTION OF ZINC-METHIONINE SUPPLEMENTATION DURING GESTATION-LACTATION AND DURING DEVELOPING-FINISHING PERIOD ON PERFORMANCE AND INTESTINAL EPITHELIUM MORPHOLOGY OF FATTENING PIGS UNDER HOT OR COOL CONDITION).

Juan Manuel Romo Valdez, Javier Alonso Romo Rubio, Rubén Barajas Cruz, Idalia Enríquez Verdugo y Gabriela Silva Hidalgo

RESUMEN

Con el objetivo de determinar la interacción de la suplementación con zinc-metionina durante el periodo de gestación-lactación y el periodo de desarrollo-finalización en el desempeño productivo y morfología del epitelio intestinal de cerdos en engorda bajo condición calurosa o fresca, se realizaron dos experimentos. El experimento (Exp.) 1 se realizó durante la época de calor y el Exp. 2 durante la época fresca del año. Se utilizaron 192 cerdos (96 por Exp.) con una edad promedio de 79 d y 26.39 kg de peso, hijos de cerdas que recibieron o no alimento adicionado con 100 mg de Zn/kg, a partir de los 35 días de gestación y durante 21 d de lactación (GL). En cada experimento, los cerdos fueron asignados a uno de cuatro tratamientos en un DBCA con arreglo factorial 2 x 2. Los tratamientos fueron: T1 (Testigo; n = 24), madres no suplementadas-cerdos no suplementados; T2 (ZnDF; n = 24), madres no suplementadas-cerdos suplementados con 100 mg de Zn/kg alimento; T3 (ZnGL; n = 24), madres suplementadas-cerdos no suplementados y, T4 (ZnGL + ZnDF; n = 48), madres suplementadas + cerdos suplementados. Durante la época de calor (Exp. 1) se encontró una interacción ($P = 0.07$) en el método de suplementación sobre la conversión alimenticia (CA), observándose que la suplementación con Zn durante la etapa de desarrollo afecta negativamente la CA en los cerdos hijos de madres suplementadas durante GL. En la etapa de finalización, la GDP ($P = 0.07$) y CDA ($P = 0.03$) fueron mayores en los cerdos provenientes de cerdas que recibieron alimento adicionado con Zn durante la GL; así como una tendencia ($P = 0.10$) de mejora en la ganancia de peso, durante esta etapa.

"

"

Sin embargo, al analizar el periodo completo de estudio, no se observó influencia de los tratamientos sobre el desempeño productivo de los cerdos en desarrollo-finalización. Sin embargo, la relación altura de la vello: profundidad de la cripta fue mayor ($P < 0.01$) en los cerdos suplementados con Zn (3.36 vs. 2.77) durante la época de calor. Durante la época fresca no se observó efecto de tratamiento sobre el rendimiento productivo; sin embargo la suplementación durante GL redujo ($P = 0.06$) la mortalidad. Los resultados permiten concluir que la adición de Zn a la dieta mejora la respuesta productiva y la integridad del epitelio intestinal del cerdo durante la etapa de desarrollo-finalización, bajo condiciones de alta carga calórica.

Palabras clave: Cerdo, Metionina de Zic, Epitelio intestinal, Respuesta productiva.

ABSTRACT

In order to determine the interaction zinc-methionine supplementation during the gestation-lactation and developing-finishing period in the performance and morphology of the intestinal epithelium of fattening pigs under hot or cool condition, two experiments were carried out. The experiment (Exp.) 1 was carried out during the hot season and experiment 2 during the cool season of the year. 192 pigs were used (96 per Exp.) With an average age of 79 d and 26.39 kg of body weight, sons of sows that received or not, feed added with 100 mg of Zn/kg, from 35 days of gestation and during 21 d of lactation (LG). "In each experiment, the pigs were assigned to one of four treatments in a DRCB with a 2 x 2 factorial arrangement. The treatments were: T1 (control, n = 24), non-supplemented mothers-non-supplemented pigs; T2 (ZnFD; n = 24), non-supplemented mothers-pigs supplemented with 100 mg of Zn/kg feed; T3 (ZnLG; n = 24), supplemented mothers-unsupplemented pigs and, T4 (ZnLG + ZnDF; n = 48), supplemented mothers + supplemented pigs. During the hot season (Exp. 1) an interaction was found ($P = 0.07$) in the supplementation method on feed conversion (FC), observing that supplementation with Zn during the development stage negatively affects the FC of the pigs children of mothers supplemented during LG." In the final stage, the DWG ($P = 0.07$) and DFC ($P = 0.03$) were higher in the pigs from sows that received food added with Zn during the LG; as well as a trend ($P = 0.10$) of improvement in weight gain, during this stage. However, when analyzing the complete study period,

"

"

no influence of the treatments was observed on the productive performance of the pigs in development-finishing. However, the height ratio of the villus: depth of the crypt was higher ($P < 0.01$) in the pigs supplemented with Zn (3.36 vs. 2.77) during the hot season. During the cool season no effect of treatment on the productive performance was observed; however, supplementation during GL reduced mortality ($P = 0.06$). The results allow concluding that the addition of Zn to the diet improves the productive response and the integrity of the intestinal epithelium of the pig during stage development-finishing, under conditions of high caloric load.

Keywords: Pig, Zinc methionine, Intestinal epithelium, Productive response.

INTRODUCCIÓN

El estrés por calor (EC) influye negativamente en la producción animal y socava los avances genéticos, nutricionales y farmacéuticos en la eficiencia de la alimentación. La producción animal se ve gravemente afectada por el EC y se estima que solo la industria porcina de los Estados Unidos pierde más de US \$300 millones al año, mientras que las pérdidas mundiales ascienden a miles de millones de dólares (St-Pierre *et al.*, 2003). Las pérdidas económicas inducidas por el EC son el resultado de un rendimiento deficiente de las cerdas, un crecimiento reducido e inconsistente, una menor calidad de la canal y un aumento de los costos veterinarios (St-Pierre *et al.*, 2003; Renaudeau *et al.*, 2011). Los cerdos en crecimiento son altamente susceptibles al EC, lo que disminuye su rendimiento productivo (Song *et al.*, 2011; Pearce *et al.*, 2013a), la ingesta y retención de nitrógeno (Brestensky *et al.*, 2012; Renaudeau *et al.*, 2013). Los cerdos en EC disminuyen su consumo de alimento en comparación con los cerdos criados en ambiente termoneutral, en un intento de reducir la producción de calor metabólico (Renaudeau *et al.*, 2013, Pearce *et al.*, 2013a; Sanz-Fernandez *et al.*, 2014). Además de las altas temperaturas ambientales, la selección genética para obtener fenotipos más magros disminuye la tolerancia de los cerdos al calor ambiental, ya que el aumento en la síntesis de proteínas eleva la producción de calor basal (Brown-Brandl *et al.*, 2004). Por lo tanto, el EC es probablemente uno de los factores principales que limitan la producción rentable de proteína animal e indudablemente continuará comprometiendo la seguridad alimentaria, especialmente en los países en

"

"

desarrollo (Baumgard y Rhoads, 2013). También se ha informado que las consecuencias del EC en el bajo desempeño productivo del cerdo pueden estar relacionadas con los efectos negativos sobre la integridad intestinal (Pearce *et al.*, 2013a; Sanz-Fernandez *et al.*, 2014). El tracto gastrointestinal es altamente sensible a los desafíos hipertérmicos, ya que los mamíferos en EC redistribuyen la sangre a la periferia para maximizar la disipación de calor radiante; como consecuencia, el intestino recibe un flujo sanguíneo y de nutrientes reducido y esto puede comprometer la barrera intestinal, aumentando su permeabilidad (Lambert *et al.*, 2002; Pearce *et al.*, 2013b), lo que conduce a concentraciones crecientes de lipopolisacárido (LPS) en sangre portal y sistémica (Hall *et al.*, 2001; Pearce *et al.*, 2013b, c). Además, la endotoxemia es común entre los pacientes con golpe de calor (Leon, 2007) y se piensa que desempeña un papel central en la fisiopatología del golpe de calor, ya que la supervivencia aumenta cuando se reduce la carga bacteriana intestinal (Bynum *et al.*, 1979) o cuando el LPS en plasma es neutralizado (Gathiram *et al.*, 1987). Se ha informado, que el EC puede antagonizar con la digestibilidad y las vías anabólicas en los cerdos (Mani *et al.*, 2012; Rakhshandeh *et al.*, 2012). En consecuencia, la identificación de estrategias nutricionales para aliviar el impacto negativo del EC es de importancia crítica.

El zinc es esencial para la función normal de la barrera intestinal y la regeneración del epitelio intestinal dañado (Alam *et al.*, 1994). El zinc dietético previene la pérdida de integridad intestinal durante la desnutrición (Rodriguez *et al.*, 1996), daño intestinal inducido por etanol (Lambert *et al.*, 2003), enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (Sturniolo *et al.*, 2001) y diarrea infecciosa (Alam *et al.*, 1994). El zinc suplementario también reduce la permeabilidad intestinal de lechones durante el destete (Zhang y Guo, 2009). Debido a que los requerimientos de Zn se incrementan durante el estrés calórico (Lagana *et al.*, 2007), se ha sugerido que la suplementación con Zn podría utilizarse para atenuar la disminución sérica del Zn durante periodos de altas temperaturas ambientales (Chand *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2015).

Las dietas para cerdos son generalmente complementadas con Zn inorgánico ($ZnSO_4$ u ZnO) para asegurar el aporte requerido, siendo la fuente inorgánica de $ZnSO_4$ la de mayor biodisponibilidad (NRC, 2012). Sin embargo, en condiciones fisiológicas normales y con la ingesta adecuada, sólo del 5 al 15% del Zn de la dieta es

"

"

aparentemente absorbido (McDowell, 2003). Varios estudios sugieren que las fuentes orgánicas de Zn son más biodisponibles que las formas inorgánicas, y la biodisponibilidad de las formas orgánicas respecto de las inorgánicas aumenta en presencia de antagonistas como el Ca, P, ácido fítico y fibra cruda (Schlegel *et al.*, 2013; Richards *et al.*, 2015). En un estudio reciente Ming-Zhe *et al.* (2016), observaron que el valor biológico del zinc orgánico a partir de metionina de zinc (Met-Zn), fue de 64% mayor que el del ZnSO₄. El objetivo del presente estudio fue determinar la interacción de la suplementación con zinc-metionina durante el periodo de gestación-lactación y periodo de desarrollo-finalización en el desempeño productivo y morfología del epitelio intestinal de cerdos en engorda bajo condición calurosa o fresca.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ubicación del área de estudio: El estudio se realizó en el área experimental para cerdos de engorda ubicada en la Granja porcina "La Huerta", localizada en el municipio de Culiacán, Sinaloa. El estudio consistió en dos experimentos. El Experimento 1 se llevó a cabo durante los meses de julio a octubre (periodo cálido). El experimento 2 se realizó durante los meses de diciembre a marzo (periodo fresco). El análisis histológico de las muestras de intestino delgado (yeyuno, duodeno e íleon), tomadas en el rastro, fueron procesadas en el Laboratorio de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Sinaloa.

Diseño experimental. Se utilizaron 192 cerdos (96 en cada experimento) con una edad promedio de 79 días y 26.39 kg de p.v., los cuales fueron asignados a uno de cuatro tratamientos en un diseño experimental de bloques completos al azar (DBCA) con arreglo factorial 2 x 2. En cada experimento, los tratamientos consistieron en: T1 (Testigo; n = 24), madres no suplementadas-cerdos no suplementados; T2 (ZnDF; n = 24), madres no suplementadas-cerdos suplementados con 100 mg de Zn/kg alimento; T3 (ZnGL; n = 24), madres suplementadas-cerdos no suplementados y, T4 (ZnGL + ZnDF; n = 24), madres suplementadas + cerdos suplementados.

"

"

Manejo de los animales. Los animales de cada experimento, previamente pesados e identificados, fueron alojados en 12 corraletas, cada una con un espacio de 9 m² (6 x 1.5 m), con piso de concreto, equipados con comedero tipo tolva y bebedero de chupón integrado; en cada corraleta se alojaron 8 cerdos (4 machos y 4 hembras). Los cerdos tuvieron acceso permanente a agua de bebida y alimentación a libre acceso. Se registró semanalmente el alimento servido en cada corraleta. Los cerdos fueron pesados al final del experimento y enviados al rastro, donde, después del sacrificio, fueron tomadas las muestras de las porciones duodeno, yeyuno e íleon del intestino delgado. La unidad experimental fue la corraleta, para el caso de la prueba de comportamiento productivo. En el caso de la evaluación del epitelio intestinal, fue el cerdo.

Mediciones: Se registró semanalmente el alimento servido en cada corraleta; al final de cada experimento se pesaron los cerdos de cada corral y con la información de consumo de alimento y ganancia de peso se obtuvo la conversión alimenticia; se registró la mortalidad de cerdos en cada corral y con base en ello se determinó la tasa de mortalidad. Al finalizar cada experimento los animales fueron enviados al rastro, donde se tomaron 30 muestras de cada segmento de intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon) de animales representativos de cada tratamiento; mismas que fueron conservadas en frascos con formol amortiguado al 10% hasta su análisis histológico.

Histología intestinal. Las muestras fueron remitidas al Laboratorio de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Sinaloa, para su procesamiento mediante la técnica de rutina de inclusión en parafina y posterior tinción con la técnica de hematoxilina y eosina. Para la evaluación histológica se utilizó un microscopio binocular digital marca Motic[®] modelo BA 201 equipado con cámara y software para fotodocumentar imágenes; se tomaron imágenes de 30 campos de cada sección intestinal, se midió la longitud (en micras) de 10 vellosidades, así como la profundidad (en micras) de las criptas y con base en ello se calculó la altura promedio las vellosidades de cada sección intestinal, así como de la profundidad de la cripta; con base en esta información se determinó la relación altura de vellosidad: profundidad de la cripta, lo que se utilizó para el análisis estadístico correspondiente.

"

"

Análisis estadístico: A los datos obtenidos de consumo diario de alimento (CDA), ganancia diaria de peso (GDP), conversión alimenticia (CA), ganancia de peso (GPT) y mortalidad durante el experimento; así como, a la relación vellosidad: cripa, se les aplicó un análisis de varianza para un diseño completamente al azar con arreglo factorial (Steel y Torrie, 1985); fijándose un alfa máximo de 0.05 para aceptar diferencia estadística.

El modelo matemático fue el siguiente: $Y_{ijklm} = \mu + Zn_k + A_l + A * Zn_m + E_{ijklm}$; donde: Y_i = es la variable de respuesta, μ = es la media general del experimento, Zn_k = es el efecto del k-ésimo nivel de Zinc, A_l = El efecto del l-ésimo factor de alimentación, $A * Zn_m$ = Efecto de la interacción y E_{ijklm} = es el error aleatorio.

Cuadro 1. Composición e información nutricional de las dietas utilizadas en la etapa de desarrollo y finalización.

Ingredientes	Desarrollo	Finalización
Maíz	749	810
Pasta de soya	217	165
Aceite	9	5
Premezcla mineral	25	20
	Aporte nutrimental	
E.M.(Mcal Kg ⁻¹)	3.351	3.353
Proteína (%)	16.702	14.688
Lisina (%)	1.052	0.875
Fibra (%)	2.524	2.520
Fósforo (%)	0.520	0.439
Calcio (%)	0.570	0.457

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Experimento 1. Los cerdos estuvieron expuestos a una temperatura promedio mensual que osciló entre los 29.1 °C y 31.7 °C, con una humedad relativa entre 66 y 75% (CIAD, 2015); lo que de acuerdo con Mader *et al.* (2006) estuvieron bajo un THI entre 80 y 84, condición ambiental que provoca estrés calórico en los cerdos. Los resultados del efecto del consumo de alimento adicionado con Zn-metionina sobre el desempeño productivo de los cerdos durante la etapa de desarrollo-finalización, en condiciones de alta carga calórica, se muestran en el Cuadros 2. Se encontró una interacción (P = 0.07) en el método de suplementación sobre la conversión alimenticia (CA),

: 7"

"

"

observándose que la suplementación con Zn durante la etapa de desarrollo afecta negativamente la CA de los cerdos hijos de madres suplementadas durante GL. En la etapa de finalización, la GDP ($P = 0.07$) y CDA ($P = 0.03$) fueron mayores en los cerdos provenientes de cerdas que recibieron alimento adicionado con Zn durante la GL; así como una tendencia ($P = 0.10$) de mejora en la ganancia de peso, durante esta etapa. Sin embargo, al analizar el periodo completo de estudio, no se observó influencia de los tratamientos sobre el desempeño productivo de los cerdos en desarrollo-finalización.

La relación altura de la velloalidad: profundidad de la cripta (relación V: C) fue mayor ($P < 0.01$) en los cerdos suplementados con Zn (3.36 vs. 2.77). Al respecto, se ha informado que el Zn promueve la función normal de la barrera intestinal y la regeneración del epitelio intestinal dañado (Alam *et al.*, 1994). También se ha demostrado que el Zn previene la pérdida de la función de la barrera en caso de desnutrición (Rodríguez *et al.*, 1996), y diarrea infecciosa (Alam *et al.*, 1994). La cantidad de Zn orgánico (ZnMet) suplementado en el presente estudio fue de 100 mg/kg de alimento, cantidad más alta que la recomendada por el RNC (2012); sin embargo, estos niveles no son tóxicos y son de uso rutinario en dietas porcinas comerciales.

Experimento 2. Los cerdos del Exp. 2 (época fresca) estuvieron expuestos a una temperatura ambiental promedio entre 22 y 25°C, y humedad relativa entre 63 y 67.5% (CIAD, 2016); permaneciendo en un THI entre 69 y 72, condiciones ambientales bajo las cuales el cerdo no sufre tensión fisiológica derivada del ambiente físico (Mader *et al.*, 2006). Durante la época fresca, los tratamientos no modificaron la respuesta productiva del cerdo (Cuadro 3) ni la morfología del epitelio intestinal (Cuadros 4 y 5).

La diferencia en la temperatura ambiental y humedad relativa, entre los cerdos del Exp. 1 y del Exp. 2, fue de 6.7 a 7.1°C y 3 a 7.5%, respectivamente.

Los efectos perjudiciales del EC están mediados, al menos en parte, por sus efectos sobre la salud y la función gastrointestinal (Eshel *et al.*, 2001). Durante el EC, el flujo de sangre se desvía del sistema esplénico a la piel en un intento de disipar el exceso de calor (Lambert, 2009). Un flujo sanguíneo reducido e hipertermia conducen a hipoxia, estrés oxidativo y nitrosante en el enterocito (Lambert, 2004; Pearce *et al.*, 2013a, b, c).

"

"

Como resultado, las membranas celulares y mucosas, y las uniones estrechas pueden dañarse, lo que lleva a un aumento de la permeabilidad intestinal (Lambert *et al.*, 2002). Al respecto, Pearce *et al.* (2015) informaron un aumento en el paso de sustancias de alto peso molecular y endotoxinas circulantes debido a EC, además de un aumento en la autólisis del epitelio intestinal; estos autores, observaron que la suplementación con zinc orgánico redujo la gravedad de esta respuesta al EC. Además, se ha observado que la reducción en el consumo de alimento, parece ser un factor importante que contribuye a la disfunción intestinal. Pearce *et al.* (2013c), Ferraris y Carey (2000) informaron previamente que la ingesta restringida de nutrientes puede provocar alteraciones en la función intestinal, el transporte y la morfología, y esto puede aumentar el riesgo de desarrollar sepsis bacteriana. En general, se ha informado que el zinc en la dieta actúa principalmente a nivel de las uniones estrechas. Los estudios *in vitro* indican que las células Caco-2 cultivadas en medios empobrecidos de zinc tienen una cantidad reducida de uniones estrechas y un citoesqueleto comprometido (Finamore *et al.*, 2008). Se ha demostrado que la suplementación con óxido de zinc reduce la permeabilidad intestinal en lechones al destete al tiempo que aumenta la cantidad y expresión de proteínas de unión estrecha (Zhang y Guo, 2009). También, niveles crecientes del complejo de zinc AA (220 y 320 mg/kg) aumentaron la integridad del tracto gastrointestinal en comparación con cerdos control, que recibieron 120 mg/kg de ZnSO₄ (Sanz-Fernandez *et al.*, 2014). El análisis morfológico del duodeno, yeyuno e ileón, del presente estudio, mostró una relación mayor de la altura de la vellosidad respecto de la profundidad de la cripta (relación V: C), lo que indica que el zinc en la dieta puede mejorar la salud intestinal bajo estrés. Al respecto, estudios realizados en lechones han demostrado que la adición de dosis altas de ZnO (3,000 mg/kg) mejora la morfología del intestino delgado, aumentando la altura de las vellosidades en relación con la profundidad de la cripta (Carlson *et al.*, 1998; Li *et al.*, 2001).

Por su parte, Long *et al.* (2017), observaron que el suplemento de ZnO de 500 mg/kg protege contra lesiones intestinales. En otros estudios, el ZnO aumentó el espesor de la mucosa, altura de la vellosidad y ancho de la vellosidad en el yeyuno (Li *et al.*, 2001). También, la inclusión de ZnMet redujo las diarreas y aumentó la altura de la vellosidad en el yeyuno; sin embargo, no mejoró el rendimiento de crecimiento de los cerdos

"

"

(Bouwhuis *et al.*, 2016); lo que es congruente con los resultados obtenidos en el comportamiento productivo de los cerdos en el presente estudio. En un estudio realizado por Li *et al.* (2001), los cerdos que recibieron ZnO suplementario tuvieron mayor grosor de la mucosa y altura de la vellosidad, en los sitios proximal y medial del intestino delgado, con respecto a los cerdos que recibieron la dieta control (Li *et al.*, 2001). Estudios recientes han demostrado que la suplementación con zinc (450 mg kg⁻¹ de nano-ZnO y 3,000 mg kg⁻¹ de ZnO) proveen una protección en la morfología del intestino delgado, al aumentar la altura de las vellosidades (Long *et al.*, 2017; Pei *et al.*, 2018), lo que es consistente con los resultados obtenidos en el presente estudio. La relación entre la altura de la vellosidad y la profundidad de la cripta (relación vellosidad: cripta) sugiere, que una baja relación V: C puede indicar una atrofia de las vellosidades, asociada con un aumento en la tasa de pérdida de células del vértice de vellosidades, que concurre con una mayor producción de células en las criptas y, por lo tanto, una mayor profundidad de las mismas. Una mayor proporción de vellosidades: criptas sugiere un estado más diferenciado del intestino (Hampson, 1986; Pluske *et al.*, 1997; Cera *et al.*, 1988; Tang *et al.*, 1999). Hampson (1986) reportó un aumento constante en la profundidad de las criptas entre los 21 a 32 días de edad en lechones destetados y no destetados. Sin embargo, el aumento fue mucho mayor (P <0.01) en los lechones destetados, especialmente en la mitad distal del intestino delgado. Cuando contó las columnas celulares, descubrió que la atrofia de las vellosidades se asociaba con una reducción en el número de enterocitos que las recubren, debido a un aumento en la tasa de pérdida de células del vértice de la vellosidad o una reducción en la producción de células en las criptas. Además, sugirió que el aumento en la profundidad de la cripta durante el período posterior al destete se debió al aumento de la producción de células de la cripta. El aumento en la producción de células de la cripta contrarrestó la tasa de reducción en la altura de las vellosidades y eventualmente igualó la tasa de pérdida de células de las vellosidades. Al *et al.* (2015) sugirió que la altura de las vellosidades y la profundidad de la cripta muestran cambios de desarrollo notablemente interdependientes, por lo tanto, su medida morfométrica no puede considerarse individualmente; en su lugar, debe evaluarse la proporción de vellosidad: cripta. Lo que sugiere que la mayor proporción V: C observada (3.36 vs. 2.77; P <0.01) en los cerdos

:: "

"

"

que recibieron suplementación con 100 mg de Zn (ZnMet) durante la época de calor respecto de los que no recibieron suplementación se debe a la acción benéfica del Zn sobre el mantenimiento de la integridad y morfología intestinal.

Es sabido, que el Zn actúa como un co-factor de importantes enzimas que contribuyen al correcto funcionamiento del sistema de defensa antioxidante. Además, este mineral protege las células contra el daño oxidativo estabilizando las membranas, inhibiendo la enzima pro-oxidante nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH-Oxidasa), e induciendo la síntesis de metalotioneínas (Marreiro *et al.*, 2017). Al respecto, se ha informado que la suplementación con zinc induce la expresión de metalotioneínas en células Caco-2 (Wang *et al.*, 2013), que podrían actuar como antioxidantes debido a su capacidad para secuestrar especies reactivas de oxígeno e intermediarios de nitrógeno (Waeytens *et al.*, 2009). Además, el zinc aumenta la expresión y la concentración de sustancias antimicrobianas como las β -defensinas en las células IPEC-J2 (Mao *et al.*, 2013). Además, el Zn es un componente estructural de la enzima superóxido dismutasa (SOD), presente en el citoplasma de las células; esta enzima tiene un centro activo con un ion de cobre y un ion de zinc. La SOD promueve la conversión de dos radicales superóxido (O_2^-) en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y oxígeno molecular (O_2), reduciendo la toxicidad de ERO, porque convierte una especie altamente reactiva en una menos dañina (Cruz y Soares, 2011; Marreiro *et al.*, 2017). Los estudios, también han destacado su papel en la regulación de la glutatión peroxidasa (Marreiro *et al.*, 2017). También, influye en la expresión de la glutamato-cisteína ligasa, una enzima involucrada en la síntesis de glutatión, que actúa directamente sobre la neutralización de radicales libres (Marreiro *et al.*, 2017). En consecuencia, parece haber una variedad de mecanismos por los cuales el zinc en la dieta puede mantener o restaurar la integridad del epiteio intestinal, bajo condiciones de estrés oxidativo.

"

;;"

"

Cuadro 2. Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico en el desempeño productivo de cerdos en desarrollo-finalización durante época calurosa (julio-octubre)

Variable	Tratamientos				EEM ¹	Efectos principales	Interacción		
	Testigo	ZnDF	ZnGL	ZnGL + ZnDF			Valores de P		
							ZnGL	ZnDF	ZnGL * ZnDF
Observaciones (n)	3	3	3	3					
Cerdos (n)	24	24	24	24					
Periodo (días)	90	90	90	90					
Peso inicial (kg)	21.63	22.33	21.73	21.50	0.7445				
Peso a 49 d (kg)	54.16	55.70	56.67	52.13	1.9154	0.90	0.73	0.50	
Ganancia de peso a 49 d (Kg)	32.533	33.333	34.933	30.633	1.3550	0.96	0.57	0.41	
GDP ¹ (kg)	0.663	0.681	0.713	0.626	0.0277	0.96	0.58	0.41	
CDA ² (kg)	1.603	1.596	1.650	1.570	0.0539	0.93	0.73	0.77	
CA ³	2.426	2.353	2.310	2.533	0.0395	0.66	0.32	0.07	
Peso a 90 d (kg)	79.50	79.17	83.07	79.67	1.9142	0.65	0.68	0.73	
Ganancia de peso de 50-90 d (kg)	25.667	23.467	26.400	27.533	0.7091	0.10	0.69	0.23	
GDP ¹ (kg)	0.591	0.568	0.628	0.696	0.0222	0.07	0.57	0.27	
CDA ² (kg)	1.907	1.773	2.033	1.990	0.0416	0.03	0.23	0.52	
CA ³	3.230	3.133	3.240	2.923	0.0910	0.62	0.31	0.58	
Ganancia de peso en el periodo completo (kg)	57.700	56.800	61.333	58.167	1.4036	0.44	0.52	0.72	
GDP ¹ (kg)	0.641	0.631	0.681	0.646	0.0156	0.44	0.52	0.72	
CDA ² (kg)	1.763	1.706	1.850	1.783	0.0402	0.37	0.50	0.95	
CA ³	2.760	2.706	2.713	2.756	0.227	0.97	0.92	0.36	
Muertos	0.33	0.667	0	0.667	0.1930	0.69	0.25	0.69	

Tratamientos: Testigo = madres no suplementadas-cerdos no suplementados, ZnDF = Madres no suplementadas-cerdos suplementados; ZnGL = madres suplementadas-cerdos no suplementados; ZnGL + ZnDF = madres suplementadas-cerdos suplementados. Suplemento de 100 mg de Zn/kg de alimento, proporcionados a partir de metionina de zinc (Zinpro 100; Zinpro, Eden Prairie, MN). 2 Factores: método de suplementación = ZnGL y ZnCF, nivel de adición de Zn (0 y 100 mg/kg alimento); ⁴GDP = Ganancia diaria de peso corporal; ⁵Los valores de número de muertos y mortalidad fueron analizados por estadística no paramétrica con la prueba de Kruskal-Wallis.

Conversión/ganancia: Periodo 1 = 1.824, periodo 2 = 1.978, error estándar 0.051; Muertos: ZnGL = 0.17, ZnC = 0.75, error estándar 0.213; Mortalidad ZnGL = 0.50; ZnD = 2.17, error estándar 0.599, respectivamente.

"

; 2"

"

Cuadro 3. Efecto del consumo de alimento adicionado con 100 ppm de Zinc orgánico en el desempeño productivo de cerdos en desarrollo-finalización durante época fresca (diciembre a marzo).

Variable	Tratamientos				EEM ¹	Efectos principales		Interacción
	Testigo	ZnDF	ZnGL	ZnGL + ZnDF		Valores de P		
						ZnGL	ZnDF	ZnGL * ZnDF
Observaciones (n)	3	3	3	3				
Cerdos (n)	24	24	24	24				
Periodo (días)	90	90	90	90				
Peso inicial (kg)	32.13	30.00	29.93	31.86	0.8132			
Peso a 49 d (kg)	69.60	71.40	67.36	72.03	1.4980	0.81	0.35	0.67
Ganancia de peso a 49 d (Kg)	37.467	41.400	37.433	40.133	1.2656	0.81	0.25	0.82
GDP ¹ (kg)	0.764	0.844	0.764	0.818	0.0258	0.81	0.26	0.82
CDA ² (kg)	1.980	2.030	2.043	2.076	0.0326	0.47	0.58	0.91
CA ³	2.603	2.413	2.686	2.580	0.0723	0.44	0.36	0.79
Peso a 90 d (kg)	107.83	112.23	104.29	109.29	1.9853	0.46	0.29	0.94
Ganancia de peso de 50-90 d (kg)	38.35	40.83	36.92	37.26	0.8972	0.20	0.46	0.57
GDP ¹ (kg)	0.910	0.972	0.879	0.888	0.0213	0.21	0.43	0.55
CDA ² (kg)	3.030	3.016	2.850	2.863	0.0568	0.20	1.00	0.91
CA ³	3.326	3.106	3.270	3.226	0.0634	0.82	0.36	0.53
Ganancia de peso en el periodo completo (kg)	75.700	82.267	74.133	77.400	1.9356	0.46	0.29	0.94
GDP ¹ (kg)	0.841	0.914	0.826	0.859	0.0211	0.45	0.26	0.66
CDA ² (kg)	2.493	2.513	2.443	2.466	0.0334	0.54	0.78	0.98
CA ³	2.963	2.760	2.976	2.876	0.0497	0.53	0.16	0.61
Muertos	0.67	0.33	0	0	0.1306	0.06	0.50	0.50

; 3"

"

"

Cuadro 4. Influencia del clima y la suplementación con zinc en la morfología de las diferentes regiones del intestino delgado, en cerdos en engorda.

Variables	Época de Calor				Época Fresca				Factores Principales		Interacción
	Cerdos - Zn		Cerdos + Zn		Cerdos - Zn		Cerdos + Zn		Clima	Zinc	
	Media	± EE	Media	± EE	Media	± EE	Media	± EE			
Duodeno											
Lechones, n	14		13		10		15				
Alto V, µm	391	15.90 b	327	15.97c	423	17.86ab	451	14.58b	< 0.01	0.26	<0.01
Profundo C, µm	153	7.88a	115	8.18b	121	9.33ab	116	7.62b	0.07	0.02	0.06
Relación V:C	2.70	0.190c	2.98	0.197bc	3.69	0.215ab	3.90	0.190a	< 0.01	0.24	0.86
Yeyuno											
Lechones, n	15		13		10		15				
AltoV, µm	383	12.60b	408	13.54ab	458	15.44a	452	12.60a	<0.01	0.51	0.25
Profundo C, µm	136	6.24a	111	6.71ab	111	7.64ab	108	6.24b	0.05	0.05	0.13
Relación V:C	2.97	0.190b	3.80	0.204 a	4.18	0.222 a	4.25	0.197 a	< 0.01	0.03	0.07
Íleon											
Lechones, n	13		14		9		15				
Alto V, µm	363	14.03b	351	13.52b	423	16.86 ^a	435	13.06a	<0.01	0.98	0.43
Profundo C, µm	140	6.31a	110	6.38b	112	7.58b	113	5.87b	0.07	0.03	0.03
Relación V:C*	2.66	0.16b	3.30	0.15a	3.95	0.187a	3.86	0.15a	< 0.01	0.11	0.04

*Relación V:C , indica el producto de la división de la altura de vellosidad entre profundidad de cripta.
^{a,b,c} indica diferencia estadística (Tuckey, $P < 0.01$)

Cuadro 5. Influencia del clima y la adición de metionina de zinc a la dieta en la morfología intestinal de cerdos en engorda (valores combinados de las tres regiones: Dudeno, yeyuno e íleon)

Variables	Época de Calor				Época Fresca				Factores Principales		Interacción
	Cerdos - Zn		Cerdos + Zn		Cerdos - Zn		Cerdos + Zn		Clima	Zinc	
	Media	± EE	Media	± EE	Media	± EE	Media	± EE			
Intestino delgado											
Lechones, n	42		40		29		45				
Alto V, µm	378	8.213b	362	8.414b	436	9.467a	446	8.210a	< 0.01	0.68	0.13
Profundo C, µm	143	3.897a	112	3.992b	113	4.463b	113	3.895b	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Relación V:C*	2.77	0.105c	3.36	0.107b	3.94	0.119a	4.00	0.105a	< 0.01	< 0.01	0.02

*Relación V:C , indica el producto de la división de la altura de vellosidad entre profundidad de cripta.
^{a,b,c} indica diferencia estadística (Tuckey, $P < 0.01$)

"

"

Cuadro 6. Efecto de la región intestinal en los indicadores morfológicos de cerdos en engorda

Variables	Región del intestino delgado						Valor de P
	Duodeno		Yeyuno		Ileón		
	Media	± EE	Media	± EE	Media	± EE	
Observaciones, n	52		53		51		
Altura vellosidad, µm	399.6	7.391 ^b	429.0	7.326 ^a	393.6	7.474 ^b	P < 0.01
Profundidad cripta, µm	126.1	3.506	116.4	3.475	118.7	3.546	0.13
Relación V:C*	3.32	0.094 ^b	3.77	0.093 ^a	3.44	0.095 ^b	P < 0.01

*Relación V: C, indica el producto de la división de la altura de vellosidad entre profundidad de cripta.

CONCLUSIONES

El consumo de dietas adicionadas con 100 mg/kg de alimento de Zn-metionina durante el periodo de gestación-lactación mejora el consumo de alimento y ganancia de peso de los cerdos durante la etapa de finalización, bajo condiciones de estrés calórico; la suplementación de Zn-Metionina durante la etapa de gestación-lactación disminuye la eficiencia en la conversión alimenticia de los cerdos que consumieron Zn-metionina durante la etapa de desarrollo. Sin embargo, la suplementación con Zn-metionina no modifica el rendimiento productivo de los cerdos en el periodo completo (desarrollo-finalización). La suplementación con Zn-metionina no afecta el comportamiento productivo de los cerdos durante la época fresca del año; sin embargo, la suplementación durante el periodo de gestación-lactación reduce la mortalidad durante el periodo de engorda.

La suplementación con Zinc-metionina mejora la integridad del epitelio intestinal del cerdo criado bajo condiciones de alta carga calórica.

LITERATURA CITADA

AGGARWAL A, Upadhyay R. 2013. Thermoregulation. En: A. Aggarwal, editor, *Heat stress and animal productivity*. Springer Press, New Delhi, India. 188 pp. ISBN: 978-81322-0879-2

AL MASRI S, Hünigen H, Al Aiyan A, Juliane Rieger, Jürgen Zentek, Ken Richardson, Johanna Plendl. 2015. Influence of age at weaning and feeding regimes on the

"

"

postnatal morphology of the porcine small intestine. *Journal Swine Health and Production*, 23(4):186–203. ISSN: 1537-209X, DOI: 10.13140/RG.2.1.1806.5043

ALAM AN, Sarker SA, Wahed MA, Khatun M, and Rahaman MM. 1994. Enteric protein loss and intestinal permeability changes in children during acute shigellosis and after recovery: effect of zinc supplementation. *Gut*, 35: 1707–1711. ISSN 1468-3288, DOI: 10.1136/gut.35.12.1707

BAKER DH and Ammerman CB. 1995. Zinc Bioavailability. En Ammerman CB, Baker DB, Lewis AJ (edit.) *Bioavailability of Nutrients for Animals: Amino Acids, Minerals, and Vitamins*. Academic Press, NewYork. 441 pp. ISBN: 9780080527871

BAUMGARD LH, Rhoads Jr. RP. 2013. Effects of heat stress on postabsorptive metabolism and energetics. *Annual Review of Animal Biosciences*, 1:311–337. ISSN: 2165-8102, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-animal-031412-103644>

BHOWMIK D, Chiranjib KP, Sampath K. 2010. A potential medicinal importance of zinc in human health and chronic disease. *International Journal Pharmaceutical and Biomedical Research*, 1(1):05-11. ISSN: 2348-0262, https://www.researchgate.net/publication/277014212_A_potential_medicinal_importance_of_zinc_in_human_health_and_chronic_disease

BORAH S, Sarmah BC, Chakravarty P, Naskar S, Dutta DJ, Kalita D. 2014. Effect of zinc supplementation on serum biochemicals in grower pig. *Journal of Applied Animal Research*, 42 (2): 244- 248. ISSN: 0971-2119, <http://dx.doi.org/10.1080/09712119.2013.824888>

BOUWHUIS MA, Sweeney T, Mukhopadhyaya A, Thornton K, McAlpine PO and O'Doherty JV. 2016. Zinc methionine and laminarin have growth-enhancing properties in newly weaned pigs influencing both intestinal health and diarrhoea occurrence. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 101(6):1273-1285. ISSN: 0931-2439, DOI: 10.1111/jpn.12647.

BRESTENSKY M, J. Heger, S. Nitrayova, and P. Patras. 2012. Total tract digestibility of nitrogen in pigs exposed to high environmental temperatures. *Journal of Animal Science*, 90 (Supp. 4):101–103. ISSN: 0021-8812; DOI:10.2527/jas.51697

"

"

- BROWN-BRANDL TM, Nienaber JA, Xin H and Gates RS. 2004. A literature review of swine heat production. Transactions of the ASAE. *American Society of Agricultural Engineers*, 47: 259-270. ISSN, 01450166, DOI: 10.13031/2013.15867
- BYNUM G, J Brown, D Dubose, M Marsili, I Leav, TG Pistole, M Hamlet, M LeMaire and B Caleb. 1979. Increased survival in experimental dog heatstroke after reduction of gut flora. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, 50(8):816–819." ISSN: 0095-6562; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/496751>
- CARLSON MS, Hoover SL, Hill GM, Link JE, Turk JR. 1998. Effect of pharmacological zinc on intestinal metallothionein and morphology in the nurse pig. *Journal of Animal Science*, 76 (Sppl. 1):57 (Abstract). <http://refhub.elsevier.com/S2405-6545>
- CERA KR, Mahan DC, Cross RF, Reinhart GA, Whitmoyer RE. 1988. Effect of age, weaning and postweaning diet on small intestinal growth and jejunal morphology in young swine. *Journal of Animal Science*, 66(2):574–584. ISSN: 1525-3163, DOI:10.2527/jas1988.662574x
- CHAND N, Naz S, Khan A, Khan S, Khan RU. 2014. Performance traits and immune response of broiler chicks treated with zinc and ascorbic acid supplementation during cyclic heat stress. *International Journal of Biometeorology*, 58(10):2153–2157. ISSN: 1432-1254, <http://dx.doi.org/10.1007/s00484-014-0815-7>
- CHASAPIS CT, Loutsidou AC., Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. 2012. Zinc and human health: an update. *Archives of Toxicology*, 86:521–534. ISSN: 0340-5761, <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-011-0775-1>
- CRUZ JBF and Soares HF. 2011. Uma revisão sobre o zinco. *Ensaio Ciência Ciências Biológicas Agrárias Saúde*, 15: 207–222. ISSN: 1415-6938 <https://www.redalyc.org/pdf/260/26019329014.pdf>
- ESHEL GM, Safar P and Stezoski W. 2001. The role of the gut in the pathogenesis of death due to hyperthermia. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 22(1):100–104. ISSN: 0195-7910, DOI: 10.1097/00000433-200103000-00022
- FERRARIS RP and Carey HV. 2000. Intestinal transport during fasting and malnutrition. *Annual Review Nutrition*. 20:195-219. ISSN: 0199-9885, DOI:10.1146/annurev.nutr.20.1.195.

; 7"

"

"

- FINAMORE A, Massimi M, Conti Devirgiliis L and Mengheri E. 2008. Zinc deficiency induces membrane barrier damage and increases neutrophil transmigration in Caco-2 cells. *Journal of Nutrition*. 138(9):1664–1670. ISSN: 1541-6100, DOI: [10.1093/jn/138.9.1664](https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1664)
- GATHIRAM P, MT Wells, JG Brock-Utne and SL Gaffin. 1987. Antilipopolsaccharide improves survival in primates subjected to heat stroke. *Circulatory Shock*, 23(3):157–164. ISSN: 0092-6213;
- HAASE H, Rink L. 2009. The immune system and the impact of zinc during aging. *Immunity and Ageing*, 6:9. ISSN: 1742-4933, <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4933-6-9>
- HALL DM, GR Buettner, LW Oberley, L Xu, RD Matthes, and CV Gisolfi. 2001. Mechanisms of circulatory and intestinal barrier dysfunction during whole body hyperthermia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 280(2):H509–H521. ISSN: 1522-1539; DOI: [10.1152/ajpheart.2001.280.2.H509](https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.2.H509)
- Hampson DJ. 1986. Alterations in piglet small intestinal structure at weaning. *Research Veterinary Science*, 40(1):32–40. ISSN: 0034-5288, DOI: 10.1016/S0034-5288(18)30482-X
- HILL GM, Mahan DC, Jolliff JS. 2014. Comparison of organic and inorganic zinc sources to maximize growth and meet the zinc needs of the nursery pig. *Journal of Animal Science*, 92:1582–1594. ISSN: 1525-3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas2013-6744>
https://www.researchgate.net/publication/19728108_Anti-lipopolsaccharide_improves_survival_in_primates_subjected_to_heat_stroke
- HU CH, Song ZH, Xiao K, Song J, Jiao LF, Ke YL. 2014. Zinc oxide influences intestinal integrity, the expressions of genes associated with inflammation and TLR4-myeloid differentiation factor 88 signaling pathways in weanling pigs. *Innate Immunity*, 20:478–486. ISSN: 17534267, <http://dx.doi.org/10.1177/1753425913499947>
- KELLEHER S, McCormick NH, Velasquez V, Lopez V. 2011. Zinc in specialized secretory tissues: Roles in the pancreas, prostate, and mammary gland. *Advances in Nutrition*, 2:101–111. ISSN: 2156-5376, <http://advances.nutrition.org/content/2/2/101.full.pdf+html>

; 8"

"

"

- LAGANA C, Ribeiro AML, Kessler A, Kratz LR, Pinheiro CC. 2007. Effect of the supplementation of vitamins and organic minerals on the performance of broilers under heat stress. *Revista Brasileira de Ciencia Avícola*, 9(1):01–06. ISSN: 1806-9061, <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-635X2007000100006>
- LAMBERT GP, Gisolfi CV, Berg DJ, Moseley PL, Oberley LW and Kregel KC. 2002. Selected contribution: Hyperthermia-induced intestinal permeability and the role of oxidative and nitrosative stress. *Journal Applied of Physiology*, 92(4):1750–1761. ISSN: 1522-1601, DOI: 10.1152/jappphysiol.00787.2001
- LAMBERT GP. 2004. Role of gastrointestinal permeability in exertional heatstroke. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 32(4):185–190. ISSN: 1538-3008, DOI: 10.1097/00003677-200410000-00011.
- LAMBERT GP. 2009. Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects. *Journal of Animal Science*. 87:E101–E108. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/jas.2008-1339.
- LAMBERT JC, Z Zhou, L Wang, Z Song, CJ McClain and YJ Kang. 2003. Prevention of alterations in intestinal permeability is involved in zinc inhibition of acute ethanol-induced liver damage in mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 305 (3):880–886. ISSN: 1521-0103; DOI: 10.1124/jpet.102.047852
- LEON LR. 2007. Heat stroke and cytokines. *Progress in Brain Research*, 162:481–524. ISSN1875-7855; DOI: [10.1016/S0079-6123\(06\)62024-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62024-4)
- LI BT, van Kessel AG, Caine WR, Huang SX and Kirkwood RN. 2001. Small intestinal morphology and bacterial populations in ileal digesta and feces of newly weaned pigs receiving a high dietary level of zinc oxide. *Canadian Journal of Animal Science*, 81(4):511–516. ISSN: 0008-3984, <https://doi.org/10.4141/A01-043>
- LI Y, Cao Y, Zhou X, Wang F, Shan T, Li Z, Xu W, Li C. 2015. Effects of zinc sulfate pretreatment on heat tolerance of Bama miniature pig under high ambient temperature. *Journal of Animal Science*, 93:3421–3430. ISSN: 1525-3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2015-8910>
- LONG L, Chen J, Zhang Y, Liang X, Ni H, Zhang B and Yin Y. 2017. Comparison of porous and nano zinc oxide for replacing high-dose dietary regular zinc oxide in

; 9"

"

"

weaning piglets. *Plos ONE*, 12(8):e0182550. ISSN: 1932-6203, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182550>

MADER TL, Davis MS, Brown-Brandl T. 2006. Environmental factors influencing heat stress in feedlot cattle. *Journal of Animal Science*, 84:712-719. ISSN: 0021-8812. Disponible en: <http://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1622&context=animalscifacpub>

MANI V, TE Weber, LH Baumgard, and NK Gabler. 2012. Growth and development symposium: Endotoxin, inflammation, and intestinal function in livestock. *Journal of animal Science*, 90 (5):1452–1465. ISSN: 0021-8812; DOI: [10.2527/jas.2011-4627](https://doi.org/10.2527/jas.2011-4627)

MAO X, Qi S, Yu B, He J, Yu J and Chen D. 2013. Zn (2+) and L-isoleucine induce the expressions of porcine beta-defensins in IPEC-J2 cells. *Molecular Biology Reports*, 40(2): 1547–1552. ISSN: 1573-4978, DOI: [10.1007/s11033-012-2200-0](https://doi.org/10.1007/s11033-012-2200-0)

MARREIRO DN, Cruz KJC, Morais JBS, Beserra JB, Severo JS and de Oliveira ARS. 2017. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants*, 6 (2): 24. ISSN: 2076-3921, DOI: [10.3390/antiox6020024](https://doi.org/10.3390/antiox6020024)

McDOWELL LR. 2003. Zinc. En *Minerals in Animal and Human Nutrition*. 2nd ed. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands. 644 pp. ISBN: 978-0-444-51367-0

MING-ZHE L, Jie-Ting H, Yi-Hao T, Syuan-Yian M, Chao-Ming F, Tu-Fa L. 2016. Nanosize of zinc oxide and the effects on zinc digestibility, growth performances, immune response and serum parameters of weanling piglets. *Animal Science Journal*, 87: 1379–1385. ISSN: 1740-0929, <http://dx.doi.org/10.1111/asj.12579>

NRC (National Research Council). 2012. Nutrient requirements of swine. 11th rev. ed. Natl. Acad. Press, Washington, DC. 420 pp. ISBN: 978-0-309-22423-9

PEARCE SC, Gabler NK, Ross JW, Escobar J, Patience JF, Rhoads RP and Baumgard LH. 2013a. The effects of heat stress and plane of nutrition on metabolism in growing pigs. *Journal of Animal Science*, 91:2108–2118. ISSN: 1525-3163, DOI: [10.2527/jas.2012-5738](https://doi.org/10.2527/jas.2012-5738).

PEARCE SC, Mani V, Boddicker RL, Johnson JS, Weber TE, Ross JW, Rhoads RP, Baumgard LH and Gabler NK. 2013b. Heat stress reduces intestinal barrier

;: "

"

"

integrity and favors intestinal glucose transport in growing pigs. *PLoS ONE* 8:E70215. ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0070215.

PEARCE SC, Sanz-Fernandez MV, Torrison J, Wilson ME, Baumgard LH and Gabler NK. 2015. Dietary organic zinc attenuates heat stress–induced changes in pig intestinal integrity and metabolism. *Journal of Animal Science*, 93:4702–4713. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/jas2015-9018

Pearce, S. C., V. Mani, T. E. Weber, R. P. Rhoads, J. F. Patience, L. H. Baumgard, and N. K. Gabler. 2013c. Heat stress and reduced plane of nutrition decreases intestinal integrity and function in pigs. *Journal of Animal Science*, 91:5183–5193. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/jas.2013-6759.

PEI X, Xiao Z, Liu L, Wang G, Tao W, Wanga M, Zou J and Leng D. 2018. Effects of Dietary Zinc Oxide Nanoparticles Supplementation on Growth Performance, Zinc Status, Intestinal Morphology, Microflora Population, and Immune Response in Weaned Pigs Running. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(3):1366-1374. ISSN: 1097-0010, DOI: 10.1002/jsfa.9312.

PLUSKE JR, Hampson DJ, Williams IH. 1997. Factors influencing the structure and function of the small intestine in the weaned pig: a review. *Livestock Production Science*, 51(1-3):215–236. ISSN: 0301-6226, DOI: 10.1016/S0301-6226(97)00057-2

PRASAD AS. 2002. Zinc deficiency in patients with sickle cell disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75(2):181-182. ISSN: 0002-9165, <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.2.181>

RAKSHANDEH A, JCM Dekkers, BJ Kerr, TE Weber, J English, and NK Gabler. 2012. Effect of immune system stimulation and divergent selection for residual feed intake on digestive capacity of the small intestine in growing pigs. *Journal of animal Science* 90(Suppl. 4):233–235. ISSN: 0021-8812; DOI: 10.2527/jas.53976

RENAUDEAU D, Frances G, Dubois S, Gilbert H and Noblet J. 2013. Effect of thermal heat stress on energy utilization in two lines of pigs divergently selected for residual feed intake. *Journal of Animal Science*, 91(3):1162–1175. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/jas.2012-5689

"

;;"

"

- RENAUDEAU D, Gourdine JL and St-Pierre NR. 2011. A meta-analysis of the effects of high ambient temperature on growth performance of growing finishing pigs. *Journal of Animal Science*, 89(7):2220–2230. SSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/jas.2010-3329
- RICHARDS JD, Fisher PM, Evans JL, Wedekind KJ. 2015. Greater bioavailability of chelated compared with inorganic zinc in broiler chicks in the presence or absence of elevated calcium and phosphorus. *Open Access Animal Physiology*, 7:97-109. ISSN: 1179-2779, <https://doi.org/10.2147/OAAP.S83845>
- RODRIGUEZ P, Darmon N, Chappuis P, Candalh C, Blaton MA, Bouchaud C and Heyman M. 1996. Intestinal paracellular permeability during malnutrition in guinea pigs: effect of high dietary zinc. *Gut*, 39(3): 416–422. ISSN: 1468-3288, DOI: 10.1136/gut.39.3.416
- SANZ-FERNANDEZ MV, Johnson JS, Abuajamieh M, Stoakes SK, Seibert JT, Cox L, Kahl S, Elsasser TH, Ross JW, Isom SC., Rhoads RP, Baumgard LH. 2015. Effects of heat stress on carbohydrate and lipid metabolism in growing pigs. *Physiological Reports*, 3(2):e12315:1-17. ISSN: 2051-817X. <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.12315>
- SANZ-FERNANDEZ MV, Pearce SC, Gabler NK, Patience JF, Wilson ME, Socha MT, Torrison JL, Rhoads RP and Baumgard LH. 2014. Effects of supplemental zinc amino acid complex on gut integrity in heat-stressed growing pigs. *Animal*, 8:43–50. ISSN: 1751-732X, DOI: 10.1017/S1751731113001961.
- SCHLEGEL P, Sauvant D, Jondreville C. 2013. Bioavailability of zinc sources and their interaction with phytates in broilers and piglets. *Animal*, 7(1):47–59. ISSN: 1751-732X, <http://dx.doi.org/10.1017/S1751731112001000>
- SONG R, DN Foster, and GC Shurson. 2011. Effects of feeding diets containing bacitracin methylene disalicylate to heatstressed finishing pigs. *Journal of Animal Science*, 89 (6):1830–1843. ISSN: 1525-3163; <https://doi.org/10.2527/jas.2010-3218>
- SONG ZH, Ke YL, Xiao K, Jiao LF, Hong QH, Hu CH. 2015. Diosmectite–zinc oxide composite improves intestinal barrier restoration and modulates TGF- β 1, ERK1/2,

"

"

and Akt in piglets after acetic acid challenge. *Journal of Animal Science*, 93:1599–1607. ISSN: 1525-3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2014-8580>

STEEL GD y Torrie JH. 1985. *Bioestadística: Principios y Procedimientos*. (2da. Ed.) McGraw-Hill, México, D. F. 624 pp. ISBN: 968-451495-6

ST-PIERRE NR, Cobanov B and Schnitkey G. 2003. Economic losses from heat stress by US livestock industries. *Journal of Dairy Science*, 86(Suppl):E52–E77. ISSN: 0022-0302, DOI: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)74040-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)74040-5)

STURNIOLO GC, Di Leo V, Ferronato A, D'Odorico A and D'Inca R. 2001. Zinc supplementation tightens "leaky gut" in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 7(2): 94–98. ISSN: 1536-4844, DOI: [10.1002/ibd.21926](http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21926)

TANG M, Laarveld B, Van Kessel AG, Hamilton DL, Estrada A, Patience JF. 1999. Effect of segregated early weaning on postweaning small intestinal development in pigs. *Journal of Animal Science*, 77(12):3191–3200. ISSN: 1525-3163, <https://doi.org/10.2527/1999.77123191x>

WAEYTENS A, De Vos M, Laukens D. 2009. Evidence for a Potential Role of Metallothioneins in Inflammatory Bowel Diseases. *Mediators of Inflammation*, Article ID 729172: 9 pages. ISSN: 0962-9351, <http://dx.doi.org/10.1155/2009/729172>

WANG X, Valenzano MC, Mercado JM, Zurbach EP and Mullin JM. 2013. Zinc supplementation modifies tight junctions and alters barrier function of CACO-2 human intestinal epithelial layers. *Digestive Diseases and Sciences*, 58(1): 77–87. ISSN: 0163-2116, DOI: 10.1007/s10620-012-2328-8

ZHANG B and Guo Y. 2009. Supplemental zinc reduced intestinal permeability by enhancing occludin and zonula occludens protein-1 (ZO-1) expression in weaning piglets. *The British Journal of Nutrition*, 102:687–693. ISSN: 1475-2662, DOI: 10.1017/S0007114509289033.

"

"

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES GENERALES

El consumo de dietas adicionadas con 100 mg/kg de Zn-metionina incrementa el espesor de grasa dorsal en las cerdas gestantes y disminuye la mortalidad predestete durante la época de calor; durante la época fresca del año, incrementa los niveles de IgG en los lechones destetados.

La suplementación con 100 mg/kg de Zn-metionina durante la fase de gestación-lactación ayuda a disminuir la mortalidad durante la época de calor en los cerdos en etapa de iniciación.

La suplementación con 100 mg/kg de Zn-metionina durante la etapa de desarrollo-finalización mejora la integridad intestinal de los cerdos criados bajo condiciones de alta carga calórica.

"

"

CAPÍTULO 6. LITERATURA CITADA

- ABRAHAM SM, Lawrence T, Kleiman A, Warden P, Medghalchi M, Tuckermann J, Saklatvala J, and Clark AR. 2006. Anti-inflammatory effects of dexamethasone are partly dependent on induction of dual specificity phosphatase 1. *Journal of Experimental Medicine*, 203(8):1883–1889. ISSN: 1540-9538, DOI: [10.1084/jem.20060336](https://doi.org/10.1084/jem.20060336)
- AENGWANICH W. 2008. Pathological changes and the effects of ascorbic acid on lesion scores of bursa of Fabricius in broilers under chronic heat stress. *Research Journal of Veterinary Sciences*, 3(1):74–78. ISSN: 1819-1908, DOI: [10.3923/rjvs.2008.62.66](https://doi.org/10.3923/rjvs.2008.62.66)
- AL MASRI S, Hünigen H, Al Aiyan A, Juliane Rieger, Jürgen Zentek, Ken Richardson, Johanna Plendl. 2015. Influence of age at weaning and feeding regimes on the postnatal morphology of the porcine small intestine. *Journal Swine Health and Production*, 23(4):186–203. ISSN: 1537-209X, DOI: 10.13140/RG.2.1.1806.5043
- ALAM AN, Sarker SA, Wahed MA, Khatun M, and Rahaman MM. 1994. Enteric protein loss and intestinal permeability changes in children during acute shigellosis and after recovery: effect of zinc supplementation. *Gut*, 35: 1707–1711. ISSN 1468-3288, DOI: 10.1136/gut.35.12.1707
- AMBADE A, and Mandrekar P. 2012. Oxidative stress and inflammation: essential partners in alcoholic liver disease. *International Journal of Hepatology*, 2012 (Art. 853175):1-9. ISSN, 20903448, doi:10.1155/2012/853175
- BAKER DH and Ammerman CB. 1995. Zinc Bioavailability. En Ammerman CB, Baker DB, Lewis AJ (edit.) *Bioavailability of Nutrients for Animals: Amino Acids, Minerals, and Vitamins*. Academic Press, NewYork. 441 pp. ISBN: 9780080527871
- BALTACI AK, Yuce K, and Mogulkoc R. 2018. Zinc Metabolism and Metallothioneins. *Biological Trace Element Research*, 183(1):22-31. ISSN: 1559-0720, DOI: 10.1007/s12011-017-1119-7
- BARAK P and Helmke PA. 1993. The chemistry of zinc. In: Robson AD (ed); *Zinc in soils and plants*. ISBN 978-94-011-0878-2
- BARNETT JP, Blindauer CA, Kassar O, Khazaipoul S, Martin EM, Sadler PJ and Stewart AJ. 2013. Allosteric modulation of zinc speciation by fatty acids.

"

"

Biochimica et Biophysica Acta, 1830: 5456–5464. ISSN: 0006-3002,
[DOI:10.1016/j.bbagen.2013.05.028](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.05.028)

BARTLETT JR and Smith MO. 2003. Effects of different levels of zinc on the performance and immunocompetence of broilers under heat stress. *Poultry Science*, 82:1580–1588. ISSN: 1525-3171, DOI:10.1093/ps/82.10.1580.

BASU S. and Eriksson M. 2001. Retinol palmitate counteracts oxidative injury during experimental septic shock. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*, 30:265–269. ISSN: 0304-4602 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11455740>

BAUMGARD LH and Rhoads RP. 2013. Effects of heat stress on postabsorptive metabolism and energetics. *Annual Review of Animal Bioscience*, 1:311-337. ISSN: 2165-8102, DOI: [10.1146/annurev-animal-031412-103644](https://doi.org/10.1146/annurev-animal-031412-103644)

BECKER BA, Klir JJ, Matteri RL, Spiers DE, Ellersiek M and Misfeldt ML. 1997. Endocrine and thermoregulatory responses to acute thermal exposures in 6-month-old pigs reared in different neonatal environments. *Journal of Thermal Biology*, 22(2):87-93. ISSN: 0306-4565, DOI: 10.1016/S0306-4565(96)00036-8

BEISEL WR, Pekarek R and Wannemacher RW. 1973. The impact of infectious disease on trace-element metabolism of the host. In: Hoekstra WG, Suttie J, Ganther H, Mertz W, eds. *Trace element metabolism in animals–2*. ISBN: 9780408706476

BERTOLDO M, Grupen CG, Thomson PC, Evans G. and Holyoake PK. 2009. Identification of sow specific risk factors for late pregnancy loss during the seasonal infertility period in pigs. *Theriogenology*, 72(3):393-400. ISSN: 0093-691X DOI: [10.1016/j.theriogenology.2009.03.008](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2009.03.008)

BEYERSMANN D and Haase H. 2001. Functions of zinc in signaling, proliferation and differentiation of mammalian cells. *Biometals*, 14(3–4):331–341. ISSN: 1572-8773, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1023/A:1012905406548.pdf>

BIRBEN E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S and Kalayci O. 2012. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1):9-19. ISSN:1939-4551, DOI: [10.1097/WOX.0b013e3182439613](https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613)

BOUWHUIS MA, Sweeney T, Mukhopadhyaya A, Thornton K, McAlpine PO and O'Doherty JV. 2016. Zinc methionine and laminarin have growth-enhancing

"

"

properties in newly weaned pigs influencing both intestinal health and diarrhoea occurrence. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 101(6):1273-1285. ISSN: 0931-2439, DOI: 10.1111/jpn.12647.

BRAY TM and Bettger WJ. 1990. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radical Biology & Medicine*, 8 (3): 281–291. ISSN: 0891-5849, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2187766>

BRIDGES TC, Turner LW and Gates RS. 1998. Economic evaluation of misting-cooling systems for growing/finishing swine through modelling. *Applied Engineering in Agriculture*, 14(4):425-430. ISSN: 1943-7838 DOI:10.13031/2013.19398

BROWN KH. 1998. Effect of infections on plasma zinc concentration and implications for zinc status assessment in lowincome countries. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68:425S–39S. ISSN: 1938-3207; <https://academic.oup.com/ajcn/v68/425S/425s>"

BROWN DC, Maxwell CV, Erf GF, Davis ME, Singh S, Johnson ZB. 2006. The influence of different management systems and age on intestinal morphology, immune cell numbers and mucin production from goblet cells in post-weaning pigs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 111 (3-4):187–198. ISSN, 01652427, DOI: [10.1016/j.vetimm.2005.12.006](https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.12.006)

BROWN-BRANDL TM, Nienaber JA, Xin H and Gates RS. 2004. A literature review of swine heat production. *Transactions of the ASAE. American Society of Agricultural Engineers*, 47: 259-270. ISSN, 01450166, DOI: 10.13031/2013.15867

CANALI R, Vignolini F, Nobili F and Mengheri E. 2000. Reduction of oxidative stress and cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC) expression by red wine polyphenols in zinc deficiency induced intestinal damage of rat. *Free Radical Biology and Medicine*, 28(11): 1661–1670. ISSN: 0891-5849, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10938463>

CANT JP, McBride BW and Croom W. 1996. The regulation of intestinal metabolism and its impact on whole animal energetics. *Journal of Animal Science*, 74(10):2541–2553. ISSN: 1525-3163, DOI:10.2527/1996.74102541x

CARLSON D, Poulsen HD and Sehested J. 2004. Influence of weaning and effect of post weaning dietary zinc and copper on electrophysiological. Response to

"

"

glucose, theophylline and 5-HT in piglet small intestinal mucosa. *Comparative Biochemistry and Physiology A*. 137(4): 757–765. ISSN: 1095-6433, DOI:[10.1016/j.cbpb.2004.02.011](https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2004.02.011)

CARLSON MS, Hill GM and Link J E. 1999. Early- and traditionally weaned nursery pigs benefit from phase-feeding pharmacological concentrations of zinc oxide: effect on metallothionein and mineral concentrations. *Journal of Animal Science*, 77(5): 1199–1207. ISSN: 1525-3163, DOI:[10.2527/1999.7751199x](https://doi.org/10.2527/1999.7751199x)

CASTILLO-DURAN C, Heresi G, Fisberg M, Uauy R. 1987. Controlled trial of zinc supplementation during recovery from malnutrition: effects on growth and immune function. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 45:602-608. ISSN: 1938-3207, <http://vorga.org/45-3-602.full.pdf>

CERA KR, Mahan DC, Cross RF, Reinhart GA, Whitmoyer RE. 1988. Effect of age, weaning and postweaning diet on small intestinal growth and jejunal morphology in young swine. *Journal of Animal Science*, 66(2):574–584. ISSN: 1525-3163, DOI:[10.2527/jas1988.662574x](https://doi.org/10.2527/jas1988.662574x)

CHAND N, Naz S, Khan A, Khan S and Khan RU. 2014. Performance traits and immune response of broiler chicks treated with zinc and ascorbic acid supplementation during cyclic heat stress. *International Journal of Biometeorology*, 58(10):2153–2157. ISSN: 1432-1254, DOI: 10.1007/s00484-014-0815-7.

CHASAPIS CT, Loutsidou AC., Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. 2012. Zinc and human health: an update. *Archives of Toxicology*. 86:521–534. ISSN: 0340-5761, <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-011-0775-1>

CHEESEMAN KH and Slater TF. 1993. An introduction to free radical biochemistry, *British Medical Bulletin*, 49 (3): 481–493. ISSN: 1471-8391, DOI: [10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625)

CHRISTIAN P and West KP. 1998. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68 (2 suppl.): 435S-441S. ISSN: 1938-3207, DOI: [10.1093/ajcn/68.2.435S](https://doi.org/10.1093/ajcn/68.2.435S)

COFFEY RD, Parker GR and Laurent KM. 1995. Feeding growing-finishing pigs to maximize lean growth rate. ASC-147, *Cooperative Extension Service*. Lexington,

"

"

KY, USA: University of Kentucky College of Agriculture.
https://www.animalgenome.org/edu/PIH/prod_grow_finish.pdf

- COLLIER RJ, Renquist BJ, and Xiao Y. 2017. A 100-Year Review: Stress physiology including heat stress. *Journal of Dairy Science*, 100(12):10367–10380. ISSN: 0022-0302, <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13676>
- COLLIN A, van Milgen J, Dubois S, and Noblet J. 2001. Effect of high temperatura and feeding level on energy utilization in piglets. *Journal of Animal Science*, 79(7):1849–1857. ISSN: 1525-3163, <https://doi.org/10.2527/2001.7971849x>
- COUSINS R. 2010. Gastrointestinal factors influencing zinc absortion and homeostasis. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 80(4-5):243-248. ISSN: 0300-9831, DOI: [10.1024/0300-9831/a000030](https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000030)
- COUSINS RJ. 1989a. Systemic transport of zinc. In: Mills CF, ed. *Zinc in human biology*. London: Springer-Verlag. ISBN 978-1-4471-3879-2, <https://www.springer.com/la/book/9781447138815>
- COUSINS RJ. 1989b. Theoretical and practical aspects of zinc uptake and absorption. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 249:3-12. ISSN: 2214-8019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2658491>
- COYLE P, Philcox JC, Carey LC and Rofe AM. 2002. Metallothionein: the multipurpose protein. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 59(4): 627–647. ISSN: 1420-9071, DOI: 10.1007/s00018-002-8454-2
- CRUZ JBF and Soares HF. 2011. Uma revisão sobre o zinco. *Ensaio Ciência Ciências Biológicas Agrárias Saúde*, 15: 207–222. ISSN: 1415-6938 <https://www.redalyc.org/pdf/260/26019329014.pdf>
- CRUZ KJC and Oliveira ARS. 2015. Antioxidant role of zinc in diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 6(2):333–337. ISSN: 1948-9358, doi: [10.4239/wjd.v6.i2.333](https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.333)
- CRUZEN S, Boddicker R, Graves K, Johnson T, Arkfeld E, Baumgard L, Ross J, Safranski T, Lucy M and Lonergan S. 2015. Effects of long term heat stress in utero or during finishing on pork carcass composition. *Meat Science*, 101-108. ISSN: 0309-1740, DOI: 10.1016/j.meatsci.2014.09.026

"

"

- CUI Y, and Gu X. 2015. Proteomic changes of the porcine small intestine in response to chronic heat stress. *Journal of Molecular Endocrinology*, 55(3):277–293. ISSN: 1479-6813, DOI: [10.1530/JME-15-0161](https://doi.org/10.1530/JME-15-0161)
- CUI Y, Hao Y, Li J, Bao W, Li G, Gao Y and Gu X. 2016. Chronic Heat Stress Induces Immune Response, Oxidative Stress Response, and Apoptosis of Finishing Pig Liver: A Proteomic Approach. *International Journal of Molecular Science*, 17(5):393. ISSN 1422-0067, doi: 10.3390/ijms17050393
- CURTIS SE. 1981. Environmental Management in Animal Agriculture. Iowa State Univ. Press, Ames. p. 97-122. ISBN-10: 0813805562
- DALLAIRE S, Drolet R and Brodeur D. 1996. Sow mortality associated with high ambient temperatures. *Canadian Veterinary Journal*, 37(4):237–239. ISSN, 00085286, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1576357/>
- DANTZER R and Morméde P. 1983. Stress in farm animals: A need for reevaluation. *Journal of Animal Science*, 57(1):6-18. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/jas1983.5716
- DAVIES KJ. 2001. Degradation of oxidized proteins by the 20S proteasome. *Biochimie*, 83(3-4):301–310. ISSN: 0300-9084, [https://doi.org/10.1016/S0300-9084\(01\)01250-0](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(01)01250-0)
- DEATON CM, Marlin DJ, Smith NC, Roberts C A, Harris PA, Schroter RC and Kelly FJ. 2005. Antioxidant and inflammatory responses of healthy horses and horses affected by recurrent airway obstruction to inhaled ozone. *Equine Veterinary Journal*, 37(3):243–249. ISSN: 2042-3306, DOI: 10.2746/0425164054530605
- DENG W, Dong XF, Tong JM and Zhang Q. 2012. The probiotic *Bacillus licheniformis* ameliorates heat stress induced impairment of egg production, gut morphology, and intestinal mucosal immunity in laying hens. *Poultry Science*, ISSN: 1349-0486 91(3):575-582, DOI: [10.3382/ps.2010-01293](https://doi.org/10.3382/ps.2010-01293)
- DING Q, Markesbery WR, Chen Q, Li F and Keller JN. 2005. Ribosome dysfunction is an early event in Alzheimer's disease. *Journal Neuroscience*, 25(40):9171–9175. ISSN: 1529-2401, DOI: [10.1523/JNEUROSCI.3040-05.2005](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3040-05.2005)

"

"

- DOHMS JE and Metz A. 1991. Stress -- mechanisms of immunosuppression. *Vet. Immunology Immunopathology*, 30(1):89-109. ISSN: 0165-2427, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1781154>
- DRÖGE W. 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82(1):47–95. ISSN, 1522-1210 DOI: [10.1152/physrev.00018.2001](https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001)
- DUFNER-BEATTIE J, Wang F, Kuo YM, Gitschier J, Eide D and Andrews GK. 2003. The acrodermatitis enteropathica gene ZIP4 encodes a tissue-specific, zinc-regulated zinc transporter in mice. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(35): 33474–33481. ISSN 1083-351X, DOI: [10.1074/jbc.M305000200](https://doi.org/10.1074/jbc.M305000200)
- EIDE DJ. 2011. The oxidative stress of zinc deficiency. *Metallomics*. 3(11):1124–1129. ISSN: 1756-591X, DOI: [10.1039/c1mt00064k](https://doi.org/10.1039/c1mt00064k)
- EINARSSON S, Brandt Y, Lundeheim N and Madej A. 2008. Stress and its influence on reproduction in pigs: a review. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50:48. ISSN: 1751-0147, DOI: [10.1186/1751-0147-50-48](https://doi.org/10.1186/1751-0147-50-48)
- ELENKOV IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL and Chrousos GP. 1996. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 108(5):374–381. ISSN: 1525-1381, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8902882>
- FALCHUK KH. 1977. Effect of acute disease and ACTH on serum zinc proteins. *The New England Journal of Medicine*, 296(20):1129–1134. ISSN: 0028-4793, DOI: [10.1056/NEJM197705192962001](https://doi.org/10.1056/NEJM197705192962001)
- FINAMORE A, Massimi M, Conti Devirgiliis L and Mengheri E. 2008. Zinc deficiency induces membrane barrier damage and increases neutrophil transmigration in Caco-2 cells. *Journal of Nutrition*, 138(9):1664–1670. ISSN: 0899-9007, DOI: [10.1093/jn/138.9.1664](https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1664)
- FONSECA SF, Teles MC, V. Ribeiro GC, Magalhaes FC, Mendonca VA and Peixoto MFD. 2015. Hypertension is associated with greater heat Exchange during exercise recovery in a hot environment. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(12):1122–1129. ISSN: 1414-431X, DOI: [10.1590/1414-431X20154532](https://doi.org/10.1590/1414-431X20154532)

"

"

- FORD D. 2004. Intestinal and placental zinc transport pathways. *Proceeding of the Nutrition Society*, 63(1):21–29. ISSN: 1475-2719, DOI: [10.1079/PNS2003320](https://doi.org/10.1079/PNS2003320)
- FRAKER PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. 2000. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *The Journal of Nutrition*, 130 (5S Suppl):1399S-406S. ISSN 1541-6100, DOI: 10.1093/jn/130.5.1399S
- FRIDOVICH I. 1995. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annual Review of Biochemistry*, 64:97–112. ISSN: 0066-4154, DOI: [10.1146/annurev.bi.64.070195.000525](https://doi.org/10.1146/annurev.bi.64.070195.000525)
- GANDHI S and Abramov AY. 2012. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Volume 2012 (Article ID 428010): 11 pages. ISSN: 1942-0994, DOI: 10.1155/2012/428010.
- GANESAN S, Summers CM, Pearce SC, Gabler NK, Valentine RJ and Baumgard L. H. 2017. Short-term heat stress causes altered intracellular signaling in oxidative skeletal muscle. *Journal of Animal Science*, 95:2438–2451. ISSN: 1525-3163, DOI: [10.2527/jas.2016.1233](https://doi.org/10.2527/jas.2016.1233)
- GAO C, Y. Zhao, H. Li., W. Sui, H. Yan and X. Wang. 2015. Heat stress inhibits proliferation, promotes growth, and induces apoptosis in cultured Lantang swine skeletal muscle satellite cells. *Journal Zhejiang University-Science B (Biomed & Biotechnol)*, 16(6):549-559. ISSN: 1862-1783, DOI: [10.1631/jzus.B1400339](https://doi.org/10.1631/jzus.B1400339)
- GASKINS H. 1997. Immunological aspects of host/microbiota interactions at the intestinal epithelium. En: Mackie RI, White BA, Isaacson RE, eds. *Gastrointestinal Microbiology*. New York, New York: International Thomson Publishing. 537– 587. ISBN: 978-1-4757-0324-5
- GEMS D and Doonan R. 2009. Antioxidant defense and aging in *C. elegans*: is the oxidative damage theory of aging wrong? *Cell Cycle*, 8(11):1681–1687. ISSN: 1551-4005, DOI: [10.4161/cc.8.11.8595](https://doi.org/10.4161/cc.8.11.8595)
- GODIC A, Poljšak B, Adamic M and Dahmane R. 2014. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014(Art. 860479): 6 pages. ISSN: 1942-0994, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/860479>.

"

"

- GU X, Li D, She R. 2002. Effect of weaning on small intestinal structure and function in the piglet. *Arch Tierernahr.* 56(4):275–286. ISSN: 0003-942X, <https://doi.org/10.1080/00039420214345>
- GUO L, Lichten LA, Ryu MS, Liuzzi JP, Wang F and Cousins R J. 2010. STAT5-glucocorticoid receptor interaction and MTF-1 regulate the expression of ZnT2 (Slc30a2) in pancreatic acinar cells. *Proceeding National Academy Science*, 107(7):2818. ISSN: 1091-6490, DOI: [10.1073/pnas.0914941107](https://doi.org/10.1073/pnas.0914941107)
- HAAS KL and Franz KJ. 2009. Application of metal coordination chemistry to explore and manipulate cell biology. *Chemical Reviews*, 109(10): 4921–4960. ISSN: 1520-6890, DOI: 10.1021/cr900134a
- HAASE H and Rink L. 2014. Zinc signals and immune function. *Biofactors*. 40(2):27–40. ISSN: 1872-8081, doi:10.1002/biof.1114
- HALL GA, Byrne TF. 1989. Effects of age and diet on small intestinal structure and function in gnotobiotic piglets. *Research Veterinary Science*, 47(3):387–392. ISSN: 0034-5288, DOI: 10.1016/S0034-5288(18)31267-0
- HALLIWELL B and Whiteman M. 2004. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *British Journal of Pharmacology*, 142(2):231–255. ISSN: 1476-5381, DOI: 10.1038/sj.bjp.0705776
- HAMBIDGE M and Krebs NF. 2001. Interrelationships of key variables of human zinc homeostasis: relevance to dietary zinc requirements. *Annual Review of Nutrition*, 21: 429–452. ISSN: 1545-4312, DOI: [10.1146/annurev.nutr.21.1.429](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.429)
- HAMPSON D, Hinton M, Kidder D. 1985. Coliform numbers in the stomach and small intestine of healthy pigs following weaning at three weeks of age. *Journal of Comparative Pathology*, 95(3):353–362. ISSN: 0021-9975, [https://doi.org/10.1016/0021-9975\(85\)90039-8](https://doi.org/10.1016/0021-9975(85)90039-8)
- HAMPSON DJ. 1986. Alterations in piglet small intestinal structure at weaning. *Research Veterinary Science*, 40(1):32–40. ISSN: 0034-5288, DOI: 10.1016/S0034-5288(18)30482-X
- HAO Y, Feng Y, Yang P, Feng J, Lin H and Gu X. 2014. Nutritional and physiological responses of finishing pigs exposed to a permanent heat exposure during three

"

"

weeks. *Archives of Animal Nutrition*, 68(4):296–308. ISSN: 1745-039X, DOI: 10.1080/1745039X.2014.931522

HEDEMANN MS, Jensen BB and Poulsen HD. 2006. Influence of dietary zinc and copper on digestive enzyme activity and intestinal morphology in weaned pigs. *Journal of Animal Science*, 84(12):3310–3320. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/jas.2005-701.

HEGETSCHWEILER K, Saltman P, Dalvit C and Wright PE. 1987. Kinetics and mechanisms of the oxidation of myoglobin by Fe(III) and Cu(II) complexes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*-, 912 (3): 384–397. ISSN: 0167-4838, [https://doi.org/10.1016/0167-4838\(87\)90043-4](https://doi.org/10.1016/0167-4838(87)90043-4)

HENNIG B, Wang Y, Ramasamy S and McClain CJ. 1993. Zinc protects against tumor necrosis factor-induced disruption of porcine endothelial cell monolayer integrity. *Journal Nutrition*, 123(6): 1003–1009. ISSN: 2379-7835, DOI: [10.1093/jn/123.6.1003](https://doi.org/10.1093/jn/123.6.1003)

HICKS TA, John J, McGlone C, Scott W, Henry G and Reid L. 1998. Behavioral, Endocrine, Immune, and Performance Measures for Pigs Exposed to Acute Stress. *Journal of Animal Science*, 76(2):474–483. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/1998.762474x

HIRATA Y, Broquet AH, Menchén L and Kagnoff MF. 2007. Activation of innate immune defense mechanisms by signaling through RIG-I/IPS-1 in intestinal epithelial cells. *Journal of Immunology*, 179(8):5425–5432. ISSN: 1550-6606, DOI: 10.4049/jimmunol.179.8.5425

HITCHON CA and El-Gabalawy HS. 2004. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 6(6):265-278. ISSN: 1478-6362, DOI: [10.1186/ar1447](https://doi.org/10.1186/ar1447)

HO E and Ames BN. 2002. Low intracellular zinc induces oxidative DNA damage, disrupts p53, NFkappa B, and AP1 DNA binding, and affects DNA repair in a rat glioma cell line. *Proceeding of the National Academy of Science of the USA*, 99(26):16770–16775. ISSN: 1091-6490, DOI: [10.1073/pnas.222679399](https://doi.org/10.1073/pnas.222679399)

HOLM A and Poulsen HD. 1996. Zinc oxide in treating E. coli diarrhea in pigs after weaning. *Comp. Cont. Ed.*, 18: S26. ISSN: 0193-1903,

"

"

https://www.researchgate.net/publication/286727255_Zinc_oxide_in_treating_E_c_oli_diarrhea_in_pigs_after_weaning

HOMMA K and Fujisawa T. 2013. SOD1 as a molecular switch for initiating the homeostatic ER stress response under zinc deficiency. *Mol. Cell.* 52(1):75–86. ISSN: 1097-2765, DOI: [10.1016/j.molcel.2013.08.038](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.08.038)

HOROWITZ M. 2002. From molecular and cellular to integrative heat defense during exposure to chronic heat. *Comparative Biochemistry and Physiology A Molecular and Integrative Physiology*, 131(3):475–483. ISSN: 1095-6433, [https://doi.org/10.1016/S1095-6433\(01\)00500-1](https://doi.org/10.1016/S1095-6433(01)00500-1)

HOROWITZ M and Robinson SDM. 2007. Heat shock proteins and the heat shock response during hyperthermia and its modulation by altered physiological conditions. *Neurobiology of Hyperthermia*, 162:433–446. ISSN: 0079-6123, DOI: [10.1016/S0079-6123\(06\)62021-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62021-9)

HOSTETLER CE, Kincaid RL. 2004. Gestational changes in concentrations of selenium and zinc in the porcine fetus and the effects of maternal intake of selenium. *Biological Trace Element Research*, 97 (1):57–70. ISSN: 1559-0720, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1385%2FBTER%3A97%3A1%3A57.pdf>

HOTZ C and Brown KH. 2004. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food and Nutrition Bulletin*, 25:S91–S204. ISSN: 15648265, DOI: 10.1177/15648265040251S201

HU CH, Xiao K, Luan ZS, Song J. 2013. Early weaning increases intestinal permeability, alters expression of cytokine and tight junction proteins, and activates mitogen-activated protein kinases in pigs. *Journal of Animal Science*, 91(3):1094–1101. ISSN: 1525-3163, DOI: [10.2527/jas.2012-5796](https://doi.org/10.2527/jas.2012-5796)

HUANG L and Tapaamorndech S. 2013. The SLC30 family of zinc transporters: a review of current understanding of their biological and pathophysiological roles. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(2-3): 548–560. ISSN: 1872-9452 DOI: [10.1016/j.mam.2012.05.008](https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.05.008)

HUYNH TTT. 2005. Heat Stress in Growing Pigs. PhD. Thesis, Wageningen Institute of Animal Science, Wageningen University, Wageningen, The Netherlands. ISBN: 90-8504-156-2, <http://library.wur.nl/WebQuery/wurpubs/343783>

"

"

- INBARAJ S, Veerasamy S, Madijagan B and Raghavendra B. 2016. Impact of Heat Stress on Immune Responses of Livestock: A Review. *Pertanika Journal Tropical Agricultural Science*, 39(4):459-482. ISSN: 1511-3701, 03 JTAS 0809-2015 - Review Article.pdf
- JACKSON MJ. 1989. Physiology of zinc: general aspects. In: *Zinc in Human Biology*, edited by Mills CF. New York: Springer. p. 1–14. ISBN: 978-1-4471-3879-2
- JAROSZ M, Olbrt M, Wyszogrodzka G, Mlyniec K and Librowski T. 2017. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling. *Inflammopharmacology*, 25(1): 11–24. ISSN: 1568-5608, DOI: 10.1007/s10787-017-0309-4.
- JEEJEEBHOY K. 2009. Zinc: An essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 137(5 Suppl.):s7-s12. ISSN: 0016-5085, DOI: [10.1053/j.gastro.2009.08.014](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.014)
- JENSEN P, Recén B. 1989. When to wean – observations from free-ranging domestic pigs. *Applied Animal Behaviour Science*. 23(1-2):49–60. ISSN: 0168-1591, [https://doi.org/10.1016/0168-1591\(89\)90006-3](https://doi.org/10.1016/0168-1591(89)90006-3)
- JENSEN-WAERN M, Melin L, Lindberg R, Johannisson A, Petersson L and Wallgren P. 1998. Dietary zinc oxide in weaned pigs – effects on performance, tissue concentrations, morphology, neutrophil functions and faecal microflora. *Research Veterinary Science*, 64(3): 225–231. ISSN: 0034-5288, DOI: 10.1016/S0034-5288(98)90130-8
- JOMOVA K and Valko M. 2011. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283(2-3):65–87. ISSN: 0300-483X DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001
- KAMBE T, Tsuji T, Hashimoto A and Isumura N. 2015. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiological Reviews*, 95(3): 749–784. ISSN: 1522-1210, DOI: 10.1152/physrev.00035.2014
- KAO LW and Rusyniak DE. 2016. Chronic poisoning: trace metals and others. In: Goldman L, Schafer AI (eds) *Goldman-cecil medicine*, Elsevier/Saunders, Philadelphia. pp 91–98. ISBN: 9780323295253

"

"

- KATOULI M, Melin L, Jensen-Waern M, Wallgren P and Mollby R. 1999. The effect of zinc oxide supplementation on the stability of the intestinal flora with special reference to composition of coliforms in weaned pigs. *Journal of Applied Microbiology*, 87(4): 564–573. ISSN: 1365-2672, DOI: 10.1046/j.1365-2672.1999.00853.x
- KELLY D, Smyth JA, McCracken KJ. 1991. Digestive development of the early-weaned pig. 1. Effect of continuous nutrient supply on the development of the digestive tract and on changes in digestive enzyme activity during the first week post-weaning. *British Journal of Nutrition*, 65(2):169–180. ISSN: 1475-2662, <https://doi.org/10.1079/BJN19910079>
- KENWORTHY R. 1976. Observations on the effects of weaning in the young pig. Clinical and histopathological studies of intestinal function and morphology. *Research in Veterinary Science*, 21(1):69–75. ISSN: 00345288, DOI: 10.1016/S0034-5288(18)33396-4
- KEY N and Marquardt D. 2014. Climate change, heat stress, and U.S. dairy production. *United States Department of Agriculture*, Report 175:1-45. <https://ageconsearch.umn.edu/bitstream/186731/2/ERR175.pdf>
- KHANSARI DN, Murgu AJ and Faith RE. 1990. Effects of stress on the immune system. *Immunology Today*, 11(5):170-175. ISSN: 0167-5699, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2186751>
- KING JC, Cousins RJ. Zinc. 2006. En: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 271–285. ISBN: 1605474614
- KING JC. 2011. Zinc: an essential but elusive nutrient. *The American Journal Clinical Nutrition*, 94(2):679S–84S. ISSN: 1938-3207, DOI: [10.3945/ajcn.110.005744](https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005744)
- KING JC, Shames DM and Woodhouse LR. 2000. Zinc homeostasis in humans. *Journal of Nutrition*, 130(5S Suppl.): 1360S–1366S. ISSN: 1541-6100, DOI: [10.1093/jn/130.5.1360S](https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1360S)
- KOJIMA-YUASA A, Umeda K, Ohkita T, Kennedy DO, Nishiguchi S and Matsui-Yuasa I. 2005. Role of reactive oxygen species in zinc deficiency-induced hepatic stellate

"

"

cell activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 39(5):631–640. ISSN: 0891-5849, DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.015

KONES R. 2011. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Design Development Therapy*, 5:325–380. ISSN: 1177-8881, DOI: [10.2147/DDDT.S14934](https://doi.org/10.2147/DDDT.S14934)

KOUBA M, Hermier D and Dividich Le J. 2001. Influence of a high ambient temperature on lipid metabolism in the growing pig. *Journal of Animal Science*. 79(1):81–87. ISSN: 1525-3163, <https://doi.org/10.2527/2001.79181x>

KOUBA M, Hermier D, and Le Dividich J. 1999. Influence of a high ambient temperature on stearyl-CoA-desaturase activity in the growing pig. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B Biochemistry and Molecular Biology*, 124(1):7–13. ISSN: 1096-4959, DOI: 10.1016/S0305-0491(99)00090-5

KREBS NF. 2000. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *Journal of Nutrition*, 130 (5S Suppl.): 1374S–1377S. ISSN: 1541-6100, DOI: [10.1093/jn/130.5.1374S](https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1374S)

KREGEL KC. 2002. Invited review: heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *Journal Applied of Physiology*. 92:2177–2186. ISSN: 1522-1601, DOI: 10.1152/jappphysiol.01267.2001

KREZEL A and Maret W. 2006. Zinc-buffering capacity of a eukaryotic cell at physiological pZn. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 11(8): 1049–1062. ISSN: 1432-1327, DOI: [10.1007/s00775-006-0150-5](https://doi.org/10.1007/s00775-006-0150-5)

KREZEL A and Maret W. 2007. Different redox states of metallothionein/thionein in biological tissue. *Biochemical Journal*, 402(Pt 3):551–558. ISSN: 1470-8728, DOI: 10.1042/BJ20061044

LAMBERT JC, Zhou Z, Wang L, Song Z, McClain CJ and Kang YJ. 2003. Prevention of alterations in intestinal permeability is involved in zinc inhibition of acute ethanol-induced liver damage in mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305(3): 880–886. ISSN: 1521-0103, DOI: [10.1124/jpet.102.047852](https://doi.org/10.1124/jpet.102.047852)

"

"

- LAMBERT GP, Gisolfi CV, Berg DJ, Moseley PL, Oberley LW and Kregel KC. 2002. Selected contribution: Hyperthermia-induced intestinal permeability and the role of oxidative and nitrosative stress. *Journal Applied of Physiology*, 92(4):1750–1761. ISSN: 1522-1601, DOI: 10.1152/jappphysiol.00787.2001
- LAURITZEN B, Lykkesfeldt J and Friis C. 2003. Evaluation of a single dose versus divided dose regimen of danofloxacin in treatment of *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection in pigs. *Research in Veterinary Science*, 74(3): 271–277. ISSN: 0034-5288, DOI: 10.1016/S0034-5288(03)00029-8
- Le BELLEGO L, van Milgen J and Noblet J. 2002. Effect of high ambient temperature on protein and lipid deposition and energy utilization in growing pigs. *Animal Science*. 75(1):85–96. ISSN: 1748-748X, <https://doi.org/10.1017/S1357729800052863>
- Le DIVIDICH J, Noblet J, Herpin P, van Milgen J, and Quiniou N. 1998. Thermoregulation. In: J. Wiseman, M. A. Vailez, and J. P. Chadwick (ed.) *Progress in Pig Science*. Nottingham University Press, Nottingham, U.K. 632 p. ISBN: 1897676263
- LEE SR. 2018. Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018(Article ID 9156285): 1-11. ISSN: 1942-0994, <https://doi.org/10.1155/2018/9156285>
- LEI L, Hepeng L, Xianlei L, Hongchao J, Hai L, Sheikhahmadi A, Yufeng W and Zhigang S. 2013. Effects of acute heat stress on gene expression of brain-gut neuropeptides in broiler chickens. *Journal of Animal Science*, 91(11): 5194–5201. ISSN: 1525-3163, DOI: [10.2527/jas.2013-6538](https://doi.org/10.2527/jas.2013-6538)
- LI DF, Nelssen JL, Reddy PG, Blecha F, Klemm RD, Giesting DW, Hancock JD, Allee GL, Goodband RD. 1991. Measuring suitability of soybean products for early-weaned pigs with immunological criteria. *Journal of Animal Science*, 69(8):3299–3307. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/1991.6983299x
- LI BT, van Kessel AG, Caine WR, Huang SX, and Kirkwood RN. 2001. Small intestinal morphology and bacterial populations in ileal digesta and feces of newly weaned pigs receiving a high dietary level of zinc oxide. *Canadian Journal of Animal Science*, 81(4):511–516. ISSN: 0008-3984, <https://doi.org/10.4141/A01-043>

"

"

- LI Y, Cao X, Zhou X, Wang F, Shan T, Li Z, Xu W. and Li C. 2015. Effects of zinc sulfate pretreatment on heat tolerance of Bama miniature pig under high ambient temperature. *Journal of Animal Science*, 93(7):3421–3430. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/jas2015-8910
- LIANG T and Zhang Q. 2015. Zinc treatment prevents type 1 diabetes-induced hepatic oxidative damage, endoplasmic reticulum stress, and cell death, and even prevents possible steatohepatitis in the OVE26 mouse model: Important role of metallothionein. *Toxicology Letters*, 233(2): 114–124. ISSN: 1879-3169, DOI: [10.1016/j.toxlet.2015.01.010](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.01.010)
- LICHTEN LA and Cousins RJ. 2009. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annual Review of Nutrition*, 29: 153–76. ISSN: 1545-4312, DOI: [10.1146/annurev-nutr-033009-083312](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-033009-083312)
- LINDQUIST S. 1986. The heat-shock response. *Annual Review of Biochemistry*, 55:1151-1191. ISSN: 1545-4509, DOI: 10.1146/annurev.bi.55.070186.005443
- LIU P, Pieper R, Rieger J, Vahjen W, Davin R, Plendl J, Meyer W and Zentek J. 2014. Effect of dietary zinc oxide on morphological characteristics, mucin composition and gene expression in the colon of weaned piglets. *PLoS ONE*, 9(3):E91091. ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0091091.
- LIU X, Li H, Lu A, Zhong Y, Hou X, Wang N, Jia D, Zan J, Zhao H, Xu J and Liu F. 2012. Reduction of intestinal mucosal immune function in heat-stressed rats and bacterial translocation. *International Journal of Hyperthermia*, 28(8): 756- 765. ISSN: 0265-6736, DOI: [10.3109/02656736.2012.729173](https://doi.org/10.3109/02656736.2012.729173)
- LIUZZI JP and R. Cousins J. 2004. Mammalian zinc transporters. *Annual Review of Nutrition*, 24: 151–172. ISSN: 1545-4312, DOI: [10.1146/annurev.nutr.24.012003.132402](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132402)
- LIVINGSTONE C. 2015. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*, 30(3):371–382. ISSN: 0884-5336, DOI: 10.1177/0884533615570376
- LLEDÍAS F, Rangel P and Hansberg W. 1998. Oxidation of catalase by singlet oxygen. *The Journal of Biological Chemistry*, 273(17): 10630–10637. ISSN 1083-351X, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9553125>

"

"

- LOCKE M and Celotti C. 2014. The effect of heat stress on skeletal muscle contractile properties. *Cell Stress and Chaperones*, 19(4):519-527. ISSN: 1466-1268, DOI: 10.1007/s12192-013-0478-z
- LONG L, Chen J, Zhang Y, Liang X, Ni H, Zhang B and Yin Y. 2017. Comparison of porous and nano zinc oxide for replacing high-dose dietary regular zinc oxide in weaning piglets. *Plos ONE*, 12(8):e0182550. ISSN: 1932-6203, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182550>
- LONNERDAL B. 1988. Intestinal Absorption of Zinc. En: Mills, Colin F. (Ed.) *Zinc in Human Biology*; Springer-Verlag; London, New York. 388 p. ISBN 978-1-4471-3879-2
- LUCY MC and Safranski TJ. 2017. Heat stress in pregnant sows: Thermal responses and subsequent performance of sows and their offspring. *Molecular Reproduction and Development*, 84(9):946-956. ISSN: 1098-2795, DOI: 10.1002/mrd.22844
- LUCY MC, Safranski TJ, Rhoades JN, Ross JW, Gabler NK, Rhoads RP and Baumgard LH. 2012. Litter characteristics and thermoregulatory behavior of first parity sows exposed to a controlled heat stress (HS) during gestation. *Journal of Animal Science*. 90(Suppl 3):731–732. ISSN: 1525-3163 <https://academic.oup.com/jas/issue/90/3>
- LUKASKI HC, Bolonchuk WW, Klevay LM, Milne DB and Sandstead HH. 1984. Changes in plasma zinc content after exercise in men fed a low zinc diet. *American Journal of Physiology*, 247(1 Pt 1):E88–93. ISSN: 1522-1466, DOI: [10.1152/ajpendo.1984.247.1.E88](https://doi.org/10.1152/ajpendo.1984.247.1.E88)
- LUO X, Zuo X, Zhang B, Song L, Wei X, Zhou Y and Xiao X. 2008. Release of heat shock protein 70 and the effects of extracellular heat shock protein 70 on the production of IL-10 in fibroblast-like synoviocytes. *Cell Stress and Chaperones*, 13(3):365–373. ISSN: 1466-1268, DOI: [10.1007/s12192-008-0036-2](https://doi.org/10.1007/s12192-008-0036-2)
- LYKKESFELDT J and Svendsen O. 2007. Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals. *The Veterinary Journal*, 173(3): 502–511. ISSN: 1090-0233, DOI: 10.1016/j.tvjl.2006.06.005

"

"

- LYKKESFELDT J, Viscovich M and Poulsen HE. 2003. Ascorbic acid recycling in human erythrocytes is induced by smoking in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(11): 1439–1447. ISSN: 0891-5849, DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2003.08.006](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.08.006)
- MAO X, Kim B, Wang F, Eide D and Petris M. 2007. A histidine-rich cluster mediates the ubiquitination and degradation of the human zinc transporter, hZIP4, and protects against zinc cytotoxicity. *Journal of Biological Chemistry*, 282(10):6992-7000. ISSN: 1083-351X, DOI: [10.1074/jbc.M610552200](https://doi.org/10.1074/jbc.M610552200)
- MAO X, Qi S, Yu B, He J, Yu J and Chen D. 2013. Zn (2+) and L-isoleucine induce the expressions of porcine beta-defensins in IPEC-J2 cells. *Molecular Biology Reports*, 40(2): 1547–1552. ISSN: 1573-4978, DOI: [10.1007/s11033-012-2200-0](https://doi.org/10.1007/s11033-012-2200-0)
- MARET W. 2008. Metallothionein redox biology in the cytoprotective and cytotoxic functions of zinc. *Experimental Gerontology*, 43(5): 363–369. ISSN: 0531-5565, DOI: [10.1016/j.exger.2007.11.005](https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.11.005)
- MARION J, Biernat M, Thomas F, Savary G, Le Breton Y, Zabielski R, Le Huërou-Luron I, Le Dividich J. 2002. Small intestine growth and morphometry in piglets weaned at 7 days of age. Effects of level of energy intake. *Reproduction Nutrition Development*, 42(4):339–354. ISSN: 1297-9708, DOI: [10.1051/rnd:2002030](https://doi.org/10.1051/rnd:2002030)
- MARREIRO DN, Cruz KJC, Morais JBS, Beserra JB, Severo JS and de Oliveira ARS. 2017. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants*, 6 (2): 24. ISSN: 2076-3921, DOI: [10.3390/antiox6020024](https://doi.org/10.3390/antiox6020024)
- MATÉS JM. 2000. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*, 153(1-3):83–104. ISSN: 0300-483X, [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00306-1](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00306-1)
- MAXFIELD L and Crane JS. 2018. Zinc, Deficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630283>
- McCRACKEN BA, Spurlock ME, Roos MA, Zuckermann FA, Gaskins HR. 1999. Weaning anorexia may contribute to local inflammation in the piglet small intestine. *Journal of Nutrition*. 129(3):613–619. ISSN: 1541-6100, DOI: [10.1093/jn/129.3.613](https://doi.org/10.1093/jn/129.3.613)
- McDOWELL LR. 2003. Zinc. En *Minerals in Animal and Human Nutrition*. 2nd ed. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands. 644 pp. ISBN: 978-0-444-51367-0

"

"

- McELENY K, Coffey R, Morrissey C, Williamson K, Zangemeister WU, Fitzpatrick J M and Watson RW. 2004. An antisense oligonucleotide to cIAP-1 sensitizes prostate cancer cells to Fas and TNF α mediated apoptosis. *The Prostate*, 59: 419–425. ISSN: 1097-0045, DOI: 10.1002/pros.10371
- McMAHON RJ. and Cousins RJ. 1998. Regulation of the zinc transporter ZnT-1 by dietary zinc. *Proceedings of the National Academy of Science*, 95(9):4841. ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.95.9.4841
- MICHIELS C, Raes M, Toussaint O and Remacle J. 1994. Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/ZnSOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 17(3):235–248. ISSN: 0891-5849, [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90079-5](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90079-5)
- MILLER B, James P, Smith M, Bourne F. 1986. Effect of weaning on the capacity of pig intestinal villi to digest and absorb nutrients. *The Journal of Agricultural Science*, 107(03):579–589. ISSN: 1469-5146, DOI: 10.1017/S0021859600069756
- MORERA P, Basiricò L, Hosoda K and Bernabucci U. 2012. Chronic heat stress up-regulates leptin and adiponectin secretion and expression and improves leptin, adiponectin and insulin sensitivity in mice. *Journal of Molecular Endocrinology*, 48(2):129–138. ISSN: 1479-6813, DOI: [10.1530/JME-11-0054](https://doi.org/10.1530/JME-11-0054)
- MOUNT LE. 1979. Adaptation to thermal environment: Man and his productive animals. En: Edward Arnold; *Adaptation to thermal environment*. Limited, Thomson Litho Ltd, East Kilbride, Scotland. 333 p. ISBN: 0839114206
- MYER R and Bucklin R. 2012. Influence of hot-humid environment on growth performance and reproduction of swine. University of Florida. AN107. *Institute of Food and Agricultural Sciences Extension*. Gainesville, FL. <https://edis.ifas.ufl.edu/pdffiles/AN/AN10700.pdf>
- NAKASHIMA AS and Dyck RH. 2009. Zinc and cortical plasticity. *Brain Res Rev*. 59(2):347–373. ISSN: 0165-0173, DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.10.003
- NARDONE A, Ronchi B, Lacetera N and Bernabucci U. 2006. Climatic effects on productive traits in livestock. *Veterinary Research Communications*, 30(Suppl. 1):75–81. ISSN: 1573-7446, DOI: 10.1007/s11259-006-0016-x

"

"

- NISHITO Y and Kamee T. 2018. Absorption Mechanism of Iron, Copper and Zinc: An Overview. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 64(1): 1-7. ISSN: 1881-7742, DOI: 10.3177/jnsv.64.1
- NTEEBBA J, Sanz-Fernandez MV, Rhoads RP, Baumgard LH, Ross JW and Keating AF. 2015. Heat stress alters ovarian insulin-mediated phosphatidylinositol-3 kinase and steroidogenic signaling in gilt Ovaries. *Biology of Reproduction*, 92(6):148:1-8. ISSN: 0006-3363, DOI: [10.1095/biolreprod.114.126714](https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.126714)
- NRC (National Research Council). 2012. Nutrient requirements of swine. 11th rev. ed. Natl. Acad. Press, Washington, DC. ISBN: 978-0-309-22423-9
- O'DELL BL. 2000. Role of zinc in plasma membrane function. *Journal of Nutrition*, 130(5S Suppl):1432S-1436S. ISSN: 0022-3166, DOI: [10.1093/jn/130.5.1432S](https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1432S)
- O'DELL BL and Reeves PG. 1989. Zinc status and food intake. En: Mills CF, ed. *Zinc in human biology*. London, United Kingdom: Springer-Verlag. 388 p. ISBN: 978-1-4471-3879-2, https://doi.org/10.1007/978-1-4471-3879-2_11
- O'HEA EK and Leveille GA. 1969. Significance of adipose tissue and liver as sites of fatty acid synthesis in the pig and the efficiency of utilization of various substrates for lipogenesis. *Journal of Nutrition*, 99(3):338–344. ISSN: 0022-3166, <https://doi.org/10.1093/jn/99.3.338>
- OTEIZA PI. 2012. Zinc and the modulation of redox homeostasis. *Free Radical Biology and Medicine*, 53(9): 1748–1759. ISSN: 0891-5849 <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.568>
- OWUSU-ASIEDU A, Nyachoti CM and Marquardt RR. 2003. Response of early-weaned pigs to an enterotoxigenic Escherichia coli (K88) challenge when fed diets containing spray-dried porcine plasma or pea protein isolate plus egg yolk antibody, zinc oxide, fumaric acid, or antibiotic. *Journal of Animal Science*, 81(7): 1790–1798. ISSN: 1525-3163, DOI: [10.2527/2003.8171790x](https://doi.org/10.2527/2003.8171790x)
- OYAKE J, Otaka M, Matsushashi T, Jin M, Odashima M, Komatsu K, Wada I, Horikawa Y, Ohba R and Hatakeyama N. 2006. Overexpression of 70-kDa heat shock protein confers protection against monochloramine-induced gastric mucosal cell injury. *Life Science*, 79(3):300–305. ISSN: 2372-613X, DOI: 10.1016/j.lfs.2006.01.013

"

"

- ÖZCELİK D and Nazıroğlu M. 2012. Zinc supplementation attenuates metallothionein and oxidative stress changes in kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biological Trace Element Research*, 150(1-3): 342–349. ISSN: 1559-0720, DOI: [10.1007/s12011-012-9508-4](https://doi.org/10.1007/s12011-012-9508-4)
- PALMITER RD and Findley SD. 1995. Cloning and functional characterization of a mammalian zinc transporter that confers resistance to zinc. *The EMBO Journal*, 14(4):639-649. ISSN 1460-2075, DOI: 10.1002/j.1460-2075.1995.tb07042.x
- PAYNE RL, Bidner TD, Fakler TM, Southern LL. 2006. Growth and intestinal morphology of pigs from sows fed two zinc sources during gestation and lactation. *Journal of Animal Science*. 84:2141-214. ISSN: 1525- 3163, <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2005-627>
- PEARCE SC, Mani V, Boddicker RL, Johnson JS., Weber TE, Ross JW, Rhoads RP, Baumgard LH and Gabler NK. 2013b. Heat stress reduces intestinal barrier integrity and favors intestinal glucose transport in growing pigs. *PLoS ONE*, 8(8):e70215. ISSN: 1932-6203, doi:10.1371/journal.pone.0070215
- PEARCE SC, Sanz-Fernandez MV, Torrison J, Wilson ME, Baumgard LH and Gabler NK. 2015. Dietary organic zinc attenuates heat stress–induced changes in pig intestinal integrity and metabolism. *Journal of Animal science*, 93(10):4702–4713. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/jas2015-9018
- PEARCE SC, Sanz-Fernandez MV, Hollis JH, Baumgard LH and Gabler NK. 2014. Short-term exposure to heat stress attenuates appetite and intestinal integrity in growing pigs. *Journal of Animal science*, 92(12):5444–5454. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/jas2014-8407
- PEARCE SC, Gabler NK, Ross JW, Escobar J, Patience JF, Rhoads RP and Baumgard L H. 2013a. The effects of heat stress and plane of nutrition on metabolism in growing pigs. Short-term exposure to heat stress attenuates appetite and intestinal integrity in growing pigs. *Journal of Animal science*, 91(5):2108–2118. ISSN: 1525-3163, DOI: [10.2527/jas.2012-5738](https://doi.org/10.2527/jas.2012-5738)
- PEI X, Xiao Z, Liu L, Wang G, Tao W, Wanga M, Zou J and Leng D. 2018. Effects of Dietary Zinc Oxide Nanoparticles Supplementation on Growth Performance, Zinc Status, Intestinal Morphology, Microflora Population, and Immune Response in

"

"

Weaned Pigs Running *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(3):1366-1374. ISSN: 1097-0010, DOI: 10.1002/jsfa.9312.

PENNAROSSA G, Maffei S, Rahman MM, Berruti G, Brevini TA and Gandolfi F. 2012. Characterization of the constitutive pig ovary heat shock chaperone machinery and its response to acute thermal stress or to seasonal variations. *Biology of Reproduction*, 87(5):1–9. ISSN: 0006-3363, DOI: [10.1095/biolreprod.112.104018](https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.104018)

PEREIRA AMF, Baccari F, Titto EAL and Almeida JAA. 2008. Effect of thermal stress on physiological parameters, feed intake and plasma thyroid hormones concentration in Alentejana, Mertolenga, Frisian and Limousine cattle breeds. *International Journal of Biometeorology*, 52(3):199–208. ISSN: 1432-1254, DOI: 10.1007/s00484-007-0111-x

PISOSCHI AM and Pop A. 2015. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a Review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97:55-74. ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040

PLUSKE JR, Hampson DJ, Williams IH. 1997. Factors influencing the structure and function of the small intestine in the weaned pig: a review. *Livestock Production Science*, 51(1-3):215–236. ISSN: 0301-6226, DOI: 10.1016/S0301-6226(97)00057-2

POLJSAK B, Šuput D and Milisav I. 2013. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013(1):956792:1-11. ISSN: 1942-0994 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/956792>.

POULSEN HE. 2005. Oxidative DNA modifications. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 57 (Suppl. 1): 161–169. ISSN: 0940-2993, <https://doi.org/10.1016/j.etp.2005.05.015>

POWELL SR. 2000. The antioxidant property of zinc. *Journal of Nutrition*, 130(5S Suppl): 1447S–1454S. ISSN: 2379-7835, DOI: [10.1093/jn/130.5.1447S](https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1447S)

PRASAD AS. 1993. Essentiality and toxicity of zinc. *Scandinavian Journal of Work, Environmental and Health*, 19 (suppl 1):134-136. ISSN: 1795-990X, http://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=1539

"

"

- PRASAD AS. 2012. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *Journal of Trace Element in Medicine and Biology*, 26(2-3): 66–69. ISSN: 1878-3252, DOI: [10.3945/an.112.003210](https://doi.org/10.3945/an.112.003210)
- PRUNIER A, Dourmad JY and Etienne M. 1994. Effect of light regimen under various ambient temperatures on sow and litter performance. *Journal of Animal Science*, 72(6):1461-1466. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/1994.7261461x
- QI H, Wang P, Liu C, Li M, Wang S, Huang Y and Wang F. 2011. Involvement of HIF-1 α in MLCK-dependent endothelial barrier dysfunction in hypoxia. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 27(3-4):251–262. ISSN: 1421-9778, DOI: 10.1159/000327951
- QIN Y, P. Dittmer J, Park JG, Jansen KB and Palmer AE. 2011. Measuring steady-state and dynamic endoplasmic reticulum and Golgi Zn²⁺ with genetically encoded sensors. *Proceedings of the National Academy of Science*, 108(18): 7351–7356. ISSN 0027-8424, DOI: [10.1073/pnas.1015686108](https://doi.org/10.1073/pnas.1015686108)
- QUINIOU N and Noblet J. 1999. Influence of high ambient temperatures on performance of multiparous lactating sows. *Journal of Animal Science*, 77(8):2124–2134. ISSN: 1525-3163, <https://doi.org/10.2527/1999.7782124x>
- RENAUDEAU D, Collin A, Yahav S, de Basilio V, Gourdine JL and Collier RJ. 2012. Adaptation to hot climate and strategies to alleviate heat stress in livestock production. *Animal*, 6(5):707–728. ISSN: 1751-732X, DOI: [10.1017/S1751731111002448](https://doi.org/10.1017/S1751731111002448)
- RENAUDEAU D, Frances G, Dubois S, Gilbert H and Noblet J. 2013. Effect of thermal heat stress on energy utilization in two lines of pigs divergently selected for residual feed intake. *Journal of Animal Science*, 91(3):1162–1175. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/jas.2012-5689
- RENAUDEAU D, Gourdine JL and St-Pierre NR. 2011. A meta-analysis of the effects of high ambient temperature on growth performance of growing finishing pigs. *Journal of Animal Science*, 89(7):2220–2230. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/jas.2010-3329
- RINALDO D and Le Dividich J. 1991. Effects of warm exposure on adipose tissue and muscle metabolism in growing pigs. *Comparative Biochemistry and Physiology*

"

"

(*Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 100:995–1002. ISSN: 1095-6433, DOI: 10.1016/0300-9629(91)90327-9

RIVINGTON M, Matthews KB, Buchan K, Miller D and Russell G. 2009. Investigating climate change impacts and adaptation options using integrated assessment methods. *Aspects of Applied Biology*, 93: 85–92. ISSN: 0265-149, <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.596.9110&rep=rep1&type=pdf>

RODRIGUEZ P, Darmon N, Chappuis P, Candalh C, Blaton MA, Bouchaud C and Heyman M. 1996. Intestinal paracellular permeability during malnutrition in guinea pigs: effect of high dietary zinc. *Gut*, 39(3): 416–422. ISSN: 1468-3288, DOI: 10.1136/gut.39.3.416

ROSS JW, Hale BJ, Gabler NK, Rhoads RP, Keating AF and Baumgard LH. 2015. Physiological consequences of heat stress in pigs. *Animal Production Science*, 55(12):1381–1390. ISSN: 1836-0939, <http://dx.doi.org/10.1071/AN15267>

RUTTKAY-NEDECKY B, Nejdil L and Gumulec J. 2013. The role of metallothionein in oxidative stress. *International Journal of Molecular Science*, 14:6044–6066. ISSN 1422-0067, DOI:10.3390/ijms14036044

RUZ M and Carrasco F. 2013. Zinc as a potential adjuvant in therapy for type 2 diabetes. *Food and nutrition bulletin*, 34(2): 215–221. ISSN: 1552-6127, DOI: 10.1177/156482651303400210

SALAK JL, McGlone JJ and Lyte M. 1993. Effects of in vitro adrenocorticotrophic hormone, cortisol and human recombinant interleukin-2 on porcine neutrophils migration and luminol-dependent chemiluminescence. [Veterinary Immunology and Immunopathology](https://doi.org/10.1016/0165-2427(93)90065-C), 39(4):327–337. ISSN: 0165-2427, [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(93\)90065-C](https://doi.org/10.1016/0165-2427(93)90065-C)

SALAK-JOHNSON JL and McGlone JJ. 2007. Making sense of apparently conflicting data: Stress and immunity in swine and cattle. *Journal of Animal Science*, 85(E. Suppl.):E81–E88. ISSN: 1525-3163, DOI: 10.2527/jas.2006-538

SALES J. 2013. Effects of pharmacological concentrations of dietary zinc oxide on growth of post-weaning pigs: A meta-analysis. *Biological Trace Element Research*, 152(3): 343-349. ISSN: 1559-0720, DOI: [10.1007/s12011-013-9638-3](https://doi.org/10.1007/s12011-013-9638-3)

"

"

- SANDERS SR, Cole LC, Flann KL, Baumgard LH and Rhoads RP. 2009. Effects of acute heat stress on skeletal muscle gene expression associated with energy metabolism in rats. *The FASEB Journal*, 23(1):598–597. ISSN: 1530-6860 https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.23.1_supplement.598.7
- SANZ-FERNANDEZ MV, Pearce SC, Gabler NK, Patience JF, Wilson ME, Socha MT, Torrison JL, Rhoads RP and Baumgard LH. 2014. Effects of supplemental zinc amino acid complex on gut integrity in heat-stressed growing pigs. *Animal*, 8(1):43–50. ISSN: 1751-732X, DOI: 10.1017/S1751731113001961
- SAPOLSKY RM, Romero LM and Munck AU. 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21(1):55-89. ISSN: 1945-7189, DOI: 10.1210/er.21.1.55
- SAPPEY C, Leclercq P, Coudray C. 1994. Vitamin, trace element and peroxide status in HIV seropositive patients: asymptomatic patients present a severe carotene deficiency. *Clinica Chimica Acta*, 230(1):35-42. ISSN: 0009-8981, DOI: 10.1016/0009-8981(94)90086-8
- SATO M. 1992. Biological antioxidant defense system and metallothionein. *Japanese Journal of Toxicology and Environmental Health*, 38(3):228–239. ISSN: 1528-7394, DOI: 10.1248/jhs1956.38.228
- SATO M and M. Kondoh. 2002. Recent studies on metallothionein: protection against toxicity of heavy metals and oxygen free radicals. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 196(1):9-22. ISSN: 1349-3329, DOI: 10.1620/tjem.196.9
- SHACTER E. 2000. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metabolism Reviews*, 32(3–4):307–326. ISSN: 0360-2532, DOI: 10.1081/DMR-100102336
- SHENKIN A. 1995. Trace elements and inflammatory response: implications for nutritional support. *Nutrition*, 11 (1 suppl):100–105. ISSN: 0899-9007, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7749254>
- SIES H. 1991. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American Journal of Medicine*, 91 (3C): S31–S38. ISSN: 1555-7162, [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90281-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90281-2)

"

"

- SILANIKOVE N. 2000. Effects of heat stress on the welfare of extensively managed domestic ruminants. *Livestock Production Science*, 67(1-2):1-18. ISSN: 0301-6226, [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(00\)00162-7](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(00)00162-7)
- SIROTKIN AV and Bauer M. 2011. Heat shock proteins in porcine ovary: synthesis, accumulation and regulation by stress and hormones. *Cell Stress and Chaperones*, 16(4):379-387. ISSN: 1466-1268, DOI: 10.1007/s12192-010-0252-4
- SKRZYPEK T, Piedra JV, Skrzypek H, Wolinski J, Kazimierczak W, Szymanczyk S, Pawlowska M, Zabielsk R. 2005. Light and scanning electron microscopy evaluation of the postnatal small intestinal mucosa development in pigs. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(Suppl 3):71–87. ISSN: 0867-5910, https://www.researchgate.net/publication/7682861_Light_and_scanning_electron_microscopy_evaluation_of_the_postnatal_small_intestinal_mucosa_development_in_pigs
- SMITH JC. 1975. The effect of heat exposure and bacterial endotoxin on plasma zinc concentration and the body temperature in the broiler. *Poultry science*, 54(3): 909-911. ISSN: 1349-0486, <https://doi.org/10.3382/ps.0540909>
- SMITH KT, Failla ML and Cousins RJ. 1978. Identification of albumin as the plasma carrier for zinc absorption by perfused rat intestine. *Biochemical Journal*, 184(3):627–33. ISSN: 1470-8728 <https://pdfs.semanticscholar.org/daca/f7d90e4fd1da6284760b432cdf6189439da6.pdf>
- SPREEUWENBERG MA, Verdonk JM, Gaskins HR, Verstegen MW. 2001. Small intestine epithelial barrier function is compromised in pigs with low feed intake at weaning. *Journal Nutrition*, 131(5):1520–1527. ISSN: 2379-7835, DOI: [10.1093/jn/131.5.1520](https://doi.org/10.1093/jn/131.5.1520)
- STEFFEN DG and Frobish LT. 1978. Ontogenic development of swine (*Sus domesticus*) adipose tissue lipases. *Comparative Biochemistry and Physiology (Part B: Comparative Biochemistry)*, 59(3):195–201. ISSN: 1096-4959, [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(78\)90244-4](https://doi.org/10.1016/0305-0491(78)90244-4)

"

"

- ST-PIERRE NR, Cobanov B and Schnitkey G. 2003. Economic losses from heat stress by US livestock industries. *Journal of Dairy Science*, 86(Suppl):E52–E77. ISSN: 0022-0302, DOI: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)74040-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)74040-5)
- STURNIOLO GC, Di Leo V, Ferronato A, D'Odorico A and D'Inca R. 2001. Zinc supplementation tightens "leaky gut" in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 7(2): 94–98. ISSN: 1536-4844, DOI: [10.1002/ibd.21926](https://doi.org/10.1002/ibd.21926)
- STURNIOLO GC, Fries W, Mazzon E, Di Leo V, Barollo M, and D'inca R. 2002. Effect of zinc supplementation on intestinal permeability in experimental colitis. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 139(5):311–315. ISSN: 0022-2143, DOI: 10.1067/mlc.2002.123624
- SUNG CC, Hsu YC, Chen CC, Lin YF, and Wu CC. 2013. Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 301982, 15 pages. ISSN: 1942-0900, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/301982>.
- SWANSON CA and King JC. 1983. Reduced serum zinc concentration during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 62(3):313–8. ISSN: 2468-7847 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6192374>
- TANG M, Laarveld B, Van Kessel AG, Hamilton DL, Estrada A, Patience JF. 1999. Effect of segregated early weaning on postweaning small intestinal development in pigs. *Journal of Animal Science*, 77(12):3191–3200. ISSN: 1525-3163, <https://doi.org/10.2527/1999.77123191x>
- TAYLOR CM, Bacon JR, Aggett PJ and Bremner I. 1991. Homeostatic regulation of zinc absorption and endogenous losses in zinc-deprived men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 53(3): 755–763. ISSN: 1938-3207, DOI: [10.1093/ajcn/53.3.755](https://doi.org/10.1093/ajcn/53.3.755)
- THOMPSON GR and Trexler PC. 1971. Gastrointestinal architecture and function in germ-free or gnotobiotic animals. *Gut*, 12(3): 230–235. ISSN: 1468-3288, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1411593/>
- TOMAT AL, Inserra F, Veiras L, Vallone MC, Balaszczuk AM, Costa MA and Arranz C. 2008. Moderate zinc restriction during fetal and postnatal growth of rats: effects on adult arterial blood pressure and kidney. *American Journal of Physiology-*

"

"

Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 295(2):R543–549. ISSN: 1522-1490, DOI: [10.1152/ajpregu.00050.2008](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00050.2008)

TRUONG-TRAN AQ, Ho LH, Chai F and Zalewski PD. 2000. Cellular zinc fluxes and the regulation of apoptosis/gene-directed cell death. *Journal Nutrition*. 130(5S Suppl.):1459s–1466s. ISSN: 1541-6100, DOI: [10.1093/jn/130.5.1459S](https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1459S)

TUMANENG K, Russell RC and Guan KL. 2012. Organ size control by hippo and tor pathways. *Current Biology*, 22(9): R368-R379. ISSN: 0960-9822, DOI: 10.1016/j.cub.2012.03.003

VALLEE BL and Auld DS. 1989. Short and long spacer sequences and other structural features of zinc binding sites in zinc enzymes. *FEBS Letters*, 257(1):138-140. ISSN: 1873-3468, <https://core.ac.uk/download/pdf/82357941.pdf>

VALLEE BL and Auld DS. 1990. Active-site zinc ligands and activated H₂O of zinc enzymes. *Proceedings National Academy of Sciences USA*, 87(1):220-224. ISSN: 0027-8424 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC53233/pdf/pnas01026-0239.pdf>

VALLEE BL and Falchuk KH. 1993. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological Reviews*, 73(1):79–118. ISSN: 0031-9333, DOI: [10.1152/physrev.1993.73.1.79](https://doi.org/10.1152/physrev.1993.73.1.79)

VAN BEERS-SCHREURS HM, Nabuurs MJ, Vellenga L, Kalsbeek-van der Valk HJ, Wensing T, Breukink HJ. 1998. Weaning and the weanling diet influence the villous height and crypt depth in the small intestine of pigs and alter the concentrations of short-chain fatty acids in the large intestine and blood. *The Journal of Nutrition*, 128(6):947–953. ISSN: 1541-6100, <https://doi.org/10.1093/jn/128.6.947>

VERDONK J, Bruininx E, Van Der Meulen J, Verstegen M. 2007. Post-weaning feed intake level modulates gut morphology but not gut permeability in weaned piglets. *Livestock Science*, 108(1-3):146–149. ISSN: 1871-1413, DOI: 10.1016/j.livsci.2007.01.093

VERDONK JMAS. 2006. Nutritional strategy affects gut wall integrity in weaned piglets. PhD thesis, Wageningen Universiteit, Wageningen, The Netherlands. ISBN: 90 – 8504 – 346 – 8, <http://edepot.wur.nl/121752>

"

"

- VOLODINA O, Ganesan S, Pearce SC., Gabler NK, Baumgard LH, Rhoads RP and Selsby JT. 2017. Short-term heat stress alters redox balance in porcine skeletal muscle. *Physiological Reports*, 5 (8):e13267. ISSN: 2051-817X, DOI: 10.14814/phy2.13267
- WAEYTENS A, De Vos M and Laukens D. 2009. Evidence for a potential role of metallothioneins in inflammatory bowel diseases. *Mediators of Inflammation*, 2009(ID 729172):1-9. ISSN: 1466-1861, <http://dx.doi.org/10.1155/2009/729172>
- WANG X and Zhou B. 2010. Dietary Zinc Absorption: A Play of Zips and ZnTs in the Gut. *IUBMB Life*, 62(3): 176–182. ISSN: 1521-6551, DOI: [10.1002/iub.291](https://doi.org/10.1002/iub.291)
- WANG X, Valenzano MC, Mercado JM, Zurbach EP and Mullin JM. 2013. Zinc supplementation modifies tight junctions and alters barrier function of CACO-2 human intestinal epithelial layers. *Digestive Diseases and Sciences*, 58(1): 77–87. ISSN: 0163-2116, DOI: [10.1007/s10620-012-2328-8](https://doi.org/10.1007/s10620-012-2328-8)
- WARD MA and Peterson RA. 1973. The effect of heat exposure on plasma uric acid, lactate dehydrogenase, chloride, total protein and zinc of the broiler. *Poultry Science*, 52(4): 1671-1673. ISSN: 1349-0486, <https://doi.org/10.3382/ps.0521671>
- WEAVER B, Dufner-Beattie J, Kambe T and Andrews G. 2007. Novel zinc-responsive post-transcriptional mechanisms reciprocally regulate expression of the mouse Slc39a4 and Slc39a5 zinc transporters (Zip4 and Zip5). *Biological Chemistry*, 388(12):1301-1312. ISSN: 0021-9258, DOI: [10.1515/BC.2007.149](https://doi.org/10.1515/BC.2007.149)
- WEGNER K, Lambertz C, Das G, Reiner G and Gauly M. 2016. Effects of temperature and temperature-humidity index on the reproductive performance of sows during summer months under a temperate climate. *Animal Science Journal*, 87:1334–1339. ISSN: 1740-0929, DOI: [10.1111/asj.12569](https://doi.org/10.1111/asj.12569)
- WIJTEN P, Langhout D, Verstegen M. 2012. Small intestine development in chicks after hatch and in pigs around the time of weaning and its relation with nutrition: A review. *Acta agriculturae Scandinavica, Section A, Animal science*, 62:1–12. ISSN: 1651-1972, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09064702.2012.676061?scroll=top&noredAccess=true>

"

"

- WILDT DE, Riegle GD and Dukelow WR. 1975. Physiological temperature response and embryonic mortality in stressed swine. *American Journal of Physiology*, 229(6):1471–1475. ISSN · 0002-9513, DOI: [10.1152/ajplegacy.1975.229.6.1471](https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1975.229.6.1471)
- WU CY, Wang K, McDyer JF and Seder RA. 1998. Prostaglandin E2 and dexamethasone inhibit IL-12 receptor expression and IL-12 responsiveness. *Journal of Immunology*, 161(6):2723-2730. ISSN: 1550-6606, <http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/161/6/2723.full.pdf>
- XIAO K, Song ZH, Jiao LF, Ke YL, Hu CH. 2014. Developmental changes of TGF- β 1 and Smad signaling pathway in intestinal adaption of weaned pigs. *PloS one*. 9(8):e104589. ISSN: 1932-6203, DOI: [10.1371/journal.pone.0104589](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104589)
- XU Q, Liu J, Wang Z, Guo X, Zhou G and Liu Y. 2015. Heat stress-induced disruption of endothelial barrier function is via PAR1 signaling and suppressed by Xuebijing injection. *PLoS ONE*, 10(2):e0118057. ISSN: 1932-6203, DOI: [10.1371/journal.pone.0118057](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118057)
- YU J, Liu F, Yin P, Zhao H, Luan W, Hou X, Zhong Y, Jia D, Zan J, Ma W, Shu B and Xu J. 2013. Involvement of oxidative stress and mitogen-activated protein kinase signalling pathways in heat stress-induced injury in the rat small intestine. *Stress*, 16(1): 99–113. 1607-8888, DOI: [10.3109/10253890.2012.680526](https://doi.org/10.3109/10253890.2012.680526)
- ZHANG B and Guo Y. 2009. Supplemental zinc reduced intestinal permeability by enhancing occludin and zonula occludens protein-1 (ZO-1) expression in weaning piglets. *The British Journal of Nutrition*, 102(5): 687–693. ISSN: 1475-2662, DOI: [10.1017/S0007114509289033](https://doi.org/10.1017/S0007114509289033)
- ZHANG HJ, Xu L, Drake VJ, Xie L, Oberley LW and Kregel KC. 2003. Heat-induced liver injury in old rats is associated with exaggerated oxidative stress and altered transcription factor activation. *The FASEB Journal*. 17(15):2293–2308. ISSN: 1530-6860, DOI: [10.1096/fj.03-0139fje](https://doi.org/10.1096/fj.03-0139fje)
- ZHANG HJ, Drake VJ, Morrison JP, Oberley LW and Kregel KC. 2002. Selected contribution: Differential expression of stress-related genes with aging and hyperthermia. *Journal of Applied Physiology*, 92(4):1762–1769. ISSN: 1522-1601, DOI: [10.1152/jappphysiol.00733.2001](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00733.2001)

"

- ZHANG M, Jiang M and Bi Y. 2012. Autophagy and apoptosis act as partners to induce germ cell death after heat stress in mice. *PLoS ONE*, 7(7):e41412. ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0041412
- ZHONG W, McClain CJ, Cave M, Y. Kang J, and Zhou Z. 2010. The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 298(5):G625–G633. ISSN: 0193-1857, DOI: 10.1152/ajpgi.00350.2009.
- ZHONG X, Li W, Huang X, Zhang L, Yimamu M, Raiput N, Zhou Y and Wang T. 2012. Impairment of cellular immunity is associated with overexpression of heat shock protein 70 in neonatal pigs with intrauterine growth retardation. *Cell Stress and Chaperones*, 17(4):495–505. ISSN: 1466-1268, DOI: 10.1007/s12192-012-0326-6