

EFFECTO DE LA INCLUSIÓN ALIMENTICIA DE ZINC EN EL RENDIMIENTO PRODUCTIVO DE LOS LECHONES: META-ANÁLISIS

EFFECT OF DIETARY ZINC INCLUSION ON THE PRODUCTIVE PERFORMANCE OF PIGLETS: META-ANALYSIS

Alejandra Saraí Males-Vasco^{1a} y Jimmy Rolando Quisirumbay-Gaibor^{1b*}

^{1a} Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Central del Ecuador, Av. Universitaria, 170129, Quito, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0001-5061-4017>

^{1b} Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Central del Ecuador, Av. Universitaria, 170129, Quito, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0003-1612-8503>

* Autor de correspondencia: jrquisirumbay@uce.edu.ec

RESUMEN

El zinc (Zn) es un elemento esencial en la dieta de los cerdos. Sin embargo, existe variabilidad en los niveles, duración y fuentes de suplementación de este nutriente, lo cual puede generar incertidumbre en los nutricionistas de porcinos. El presente meta-análisis se desarrolló con el objetivo de evaluar el efecto de la inclusión alimenticia de zinc sobre el rendimiento productivo de los lechones. Para ello se incluyó un total de 53 artículos; bajo el modelo de efectos aleatorios se determinó tamaño de efecto, heterogeneidad y efecto de moderadores. Los resultados mostraron que la suplementación con zinc inorgánico mejoró la ganancia diaria de peso (+0,03581 kg día⁻¹, $p < 0,00001$), consumo diario de alimento (+0,01868 kg día⁻¹, $p = 0,00001$), conversión alimenticia (-0,0554 kg kg⁻¹, $p = 0,00844$) y eficiencia alimenticia (+0,03197 kg kg⁻¹, $p < 0,00001$), versus el grupo control (sin suplementación). El uso de zinc orgánico mejoró la ganancia diaria de peso (+0,0118 kg día⁻¹, $p < 0,00001$), consumo diario de alimento (+0,01697 kg día⁻¹, $p = 0,01266$), y eficiencia alimenticia (+0,01923 kg kg⁻¹, $p = 0,01529$). Se encontraron valores altos de heterogeneidad (>80%) en la mayoría de las variables evaluadas, por lo que se realizaron meta-regresiones con los moderadores: duración y nivel de suplementación de zinc y nivel de cobre. Se concluye que la suplementación alimenticia de zinc, con cualquiera de sus fuentes, favorece el rendimiento productivo en lechones.

Palabras clave: Alimento, nutrición, porcinos, minerales.

ABSTRACT

Zinc (Zn) is an essential element in the diet of pigs. However, there is variability in the levels, duration and sources of supplementation of this nutrient, which can generate uncertainty in swine nutritionists. The present meta-analysis was developed with the aim of evaluating the effect of dietary zinc inclusion on the productive performance of piglets. A total of 53 articles were included;

effect size, heterogeneity and effect of moderators were determined using the random effects model. The results showed that inorganic zinc supplementation improved daily weight gain (+0.03581 kg day⁻¹, $p < 0.00001$), daily feed intake (+0.01868 kg day⁻¹, $p = 0.00001$), feed conversion (-0.0554 kg kg⁻¹, $p = 0.00844$) and feed efficiency (+0.03197 kg kg⁻¹, $p < 0.00001$), with respect to the control group (without supplementation). The use of organic zinc improved daily weight gain (+0.0118 kg day⁻¹, $p < 0.00001$), daily feed intake (+0.01697 kg day⁻¹, $p = 0.01266$), and feed efficiency (+0.01923 kg kg⁻¹, $p = 0.01529$). High heterogeneity values (>80%) were found in most of the variables evaluated, and thus meta-regressions were performed with the moderators: duration and level of zinc supplementation, and copper level. It is concluded that dietary zinc supplementation, from any source, favors the productive performance of piglets.

Keywords: feed, nutrition, pigs, minerals.

INTRODUCCIÓN

Los microminerales son esenciales en varios procesos bioquímicos del organismo, el cobre (Cu) y zinc (Zn) son utilizados en la alimentación de animales por su efecto antimicrobiano, favoreciendo la salud intestinal y el rendimiento productivo (van Kuijk et al., 2019). Estos nutrientes se incorporan a las dietas para prevenir su deficiencia, de lo contrario se dan enfermedades metabólicas o disminución en la producción (Sampath et al., 2023). El Cu interviene en reacciones metabólicas como la respiración celular, formación de hemoglobina y el desarrollo del tejido conjuntivo y este se absorbe principalmente en el duodeno (Manto, 2014).

Se reporta que la suplementación de Zn y Cu tienen efectos aditivos para favorecer el crecimiento en lechones destetados con y sin antibióticos y en condiciones comerciales (Pérez et al., 2011). El Zn se distribuye de manera amplia en los tejidos del animal, forma parte de muchos sistemas enzimáticos y actúa también como cofactor de otras enzimas, entre sus funciones se encuentra: participar en el metabolismo energético, síntesis de proteínas, metabolismo de ácidos nucleicos, integridad del tejido epitelial, reparación y división celular, transporte y utilización de vitamina A y absorción de vitamina E (Broom et al., 2021). Se requiere una cantidad adecuada de zinc (50 – 100 mg kg⁻¹ de alimento) (National Research Council, 2012) para una función inmune innata óptima y su deficiencia puede predisponer a infecciones bacterianas y alteraciones en las uniones estrechas entre enterocitos (Burrough et al., 2019). El aporte de zinc puede ser a través de fuentes inorgánicas u orgánicas. Entre las fuentes inorgánicas más comunes están el óxido de zinc y el sulfato de

zinc (Nitrayova et al., 2012). Las fuentes orgánicas de zinc corresponden al Zinc-Metionina (ZnMet) (Liu et al., 2021) y Zinc-glicinato (Zn-Gly) (Jang et al., 2023). Diversos niveles de zinc se han usado en la alimentación de lechones, que va desde 15 ppm (Milani et al., 2017) hasta las 4.000 ppm (Poulsen, 1995). La duración de la suplementación varía de 11 (Mavromichalis et al., 2000) a 63 días (Poulsen, 1995). Lo anterior puede generar incertidumbre en nutricionistas y productores porcinos. El objetivo de este meta-análisis fue evaluar el efecto de la inclusión alimenticia de zinc en el rendimiento productivo de los lechones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Búsqueda de artículos científicos

Entre octubre y noviembre del año 2022 se efectuó una búsqueda electrónica de artículos científicos en revistas indexadas a las siguientes bases electrónicas: CAB direct, Elsevier biobase-CABS, Google Scholar, MEDLINE, PubMed, Science Direct (Journal), Scopus, Academic Search Complete. Se utilizó una combinación de palabras clave: minerales traza, oligoelementos, zinc, dieta, alimento, nutrición, porcinos, lechones y sus equivalentes en inglés y portugués, sin restricciones de fecha.

Criterios de inclusión

Se consideró artículos en los cuales se había administrado Zn exclusivamente a través de la dieta y en animales sanos. Los artículos debían detallar número de unidades experimentales por tratamiento (repeticiones), media (promedio) y alguna medida de variabilidad (desviación estándar, coeficiente de variación, error estándar de la media) de las variables en estudio. Los experimentos debían incluir al menos dos tratamientos, control sin adición de Zn y

aquellos que se les adicionó Zn. Se localizaron 149 artículos científicos publicados entre 1995 al 2022. Finalmente 53 artículos (6.244 repeticiones) fueron seleccionados como se presenta en la Fig. 1.

Análisis estadístico

Se evaluaron las variables productivas: ganancia diaria de peso (GDP) (kg día^{-1}), consumo diario de alimento (CDA) (kg día^{-1}), conversión alimenticia (CA) (kg kg^{-1}), eficiencia alimenticia (EA) (kg kg^{-1}) en lechones. Para cada variable se ejecutaron 2 meta-análisis: 1. Control (sin suplementación de Zn) versus suplementación de Zn (fuente inorgánica). 2. Control (sin suplementación de Zn) versus suplementación de Zn (fuente orgánica). La duración de la suplementación y el nivel de inclusión dietaria de Zn y Cu fueron usados como moderadores

(covariables). Se utilizó el programa MIX 2.0 Pro (Bax, 2016) bajo el modelo de efectos aleatorios para el cálculo de tamaño de efecto, heterogeneidad y meta-regresiones. Se determinó el tamaño de efecto por diferencia de medias. Se evaluó la heterogeneidad por medio de la prueba del índice de inconsistencia (Escrig Sos et al., 2021). Se realizaron meta-regresiones utilizando los moderadores señalados anteriormente (Elvik y Bjørnskau, 2017).

RESULTADOS

En la Tabla 1 se presentan los parámetros productivos evaluados. La suplementación de Zn inorgánico incrementó la GDP en $0,03581 \text{ kg día}^{-1}$ ($p < 0,00001$) y el CDA en $0,01868 \text{ kg día}^{-1}$ ($p < 0,0001$). La conversión alimenticia disminuyó en los

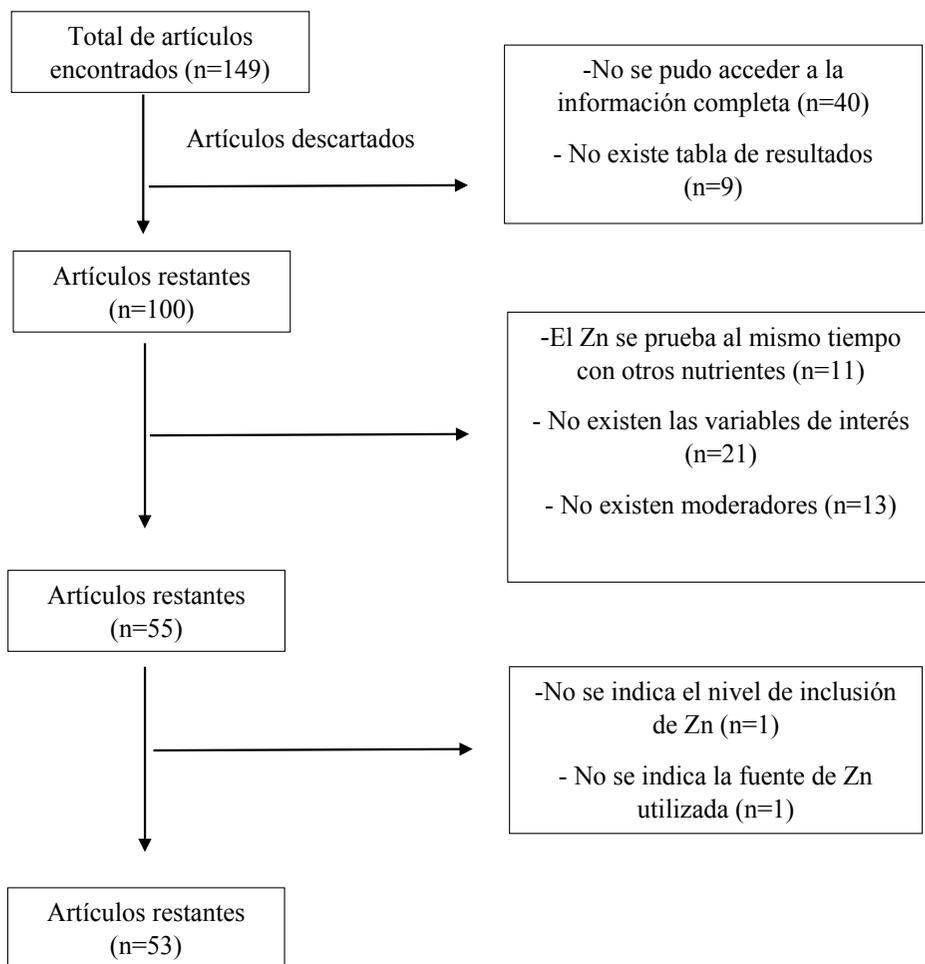


Fig. 1. Flujograma de selección y descarte de artículos científicos.

Fig. 1. Flowchart for selection and discarding of scientific articles.

Tabla 1. Rendimiento productivo y tamaño de efecto de la suplementación de zinc en lechones (control vs. tratamiento: inorgánico).**Table 1. Productive performance and effect size of zinc supplementation in piglets (control vs. treatment: inorganic).**

Variable	Tratamiento		Control		Tamaño de efecto	
	Media	DE	Media	DE	DM	p
GDP (kg día ⁻¹)	0,37501	0,11793	0,33761	0,10971	0,03581	<0,00001
CDA (kg día ⁻¹)	0,58294	0,22861	0,5499	0,22292	0,01868	<0,00001
CA (kg kg ⁻¹)	1,70497	0,37882	1,79177	0,48337	-0,0554	0,00844
EA (kg kg ⁻¹)	0,65965	0,09256	0,62884	0,09587	0,03197	<0,00001

GDP: Ganancia diaria de peso; CDA: Consumo diario de alimento; CA: Conversión alimenticia; EA: eficiencia alimenticia; DE: desviación estándar; DM: diferencia de medias; p = valor de probabilidad (Elvik y Bjørnskau, 2017; Frommlet y Heinze, 2020).

lechones suplementados con Zn, observándose un consumo de 55,4 g menos de alimento para producir 1 kg de ganancia de peso ($p=0,00844$). Respecto a la EA, los lechones suplementados con Zn ganaron 31,97 g ($p<0,00001$) de peso adicional a partir de cada kg de alimento consumido.

En la Tabla 2 se presenta el efecto de la suplementación de Zn a través de fuentes orgánicas. El Zn orgánico aumentó la GDP en 0,0118 kg día⁻¹ ($p<0,00001$) y el CDA en 0,01697 kg día⁻¹ ($p=0,01266$). Los lechones suplementados con Zn fueron más eficientes en transformar el alimento en ganancia de peso, ganando 19,23 g ($p=0,01529$) de peso adicional por cada kg de alimento consumido. La suplementación de Zn no generó diferencia en la conversión alimenticia ($p=0,28879$).

Heterogeneidad y efecto de moderadores

En la Tabla 3 se presentan los resultados de la prueba del índice de inconsistencia entre los grupos control versus suplementación inorgánica de Zn.

En la Tabla 4 se observa una tendencia que por cada día de suplementación de Zn la GDP aumentó en 0,00016 kg día⁻¹ ($p=0,06155$); el CDA no fue modificado por el tratamiento (0 kg día⁻¹, $p=0,8712$). La CA disminuyó en 0,0026 kg kg⁻¹ ($p<0,001$), mientras que en la EA no se encontró efecto ($p=0,41044$). Por cada mg de Zn que se incrementa por kg de alimento la GDP aumentó en 0,00001 kg día⁻¹ ($p<0,001$); el CDA no fue afectado (0 kg día⁻¹, $p<0,001$), El CA no fue modificado por el tratamiento ($p=0,39852$). La EA disminuyó en 0,00001 kg kg⁻¹ ($p=0,01845$) por cada mg de Zn. Por cada unidad de cobre que se incrementa en la dieta, tanto la GDP como la CA

no se ven afectadas. El CDA y la EA disminuyen en 0,00011 kg día⁻¹ ($p<0,001$) y 0,00031 kg kg⁻¹ ($p<0,001$), respectivamente.

En la Tabla 5 se presentan los resultados del índice de inconsistencia entre los grupos control versus Zn orgánico.

En la Tabla 6 se puede observar que a medida que aumentan los días de suplementación de Zn las variables CDA (0,00116 kg día⁻¹; $p=0,01044$) y EA (0,00248 kg kg⁻¹; $p=0,00347$) aumentan. En la variable GDP (0,0002 kg día⁻¹; $p=0,52698$) no se encontró efecto. Por su parte, la CA presentó una tendencia a aumentar (0,00258 kg kg⁻¹; $p=0,1167$). Por cada mg kg⁻¹ que aumenta la suplementación de Zn orgánico en la dieta ni la GDP (0 kg día⁻¹; $p=0,80487$) ni la CDA (0,00001 kg día⁻¹; $p=0,26515$) se vieron afectadas. La CA tiende a aumentar en 0,00004 kg kg⁻¹ ($p=0,14373$) y la EA tiende a disminuir en 0,00001 kg kg⁻¹ ($p=0,1462$). Por cada unidad de Cu que aumente en la dieta, la GDP presentó una tendencia a aumentar en 0,00011 kg día⁻¹ ($p=0,05997$), la CDA aumentó en 0,00029 kg día⁻¹ ($p=0,00175$), la CA disminuyó en 0,00034 kg kg⁻¹ ($p=0,03572$) y la EA disminuyó en 0,00815 kg kg⁻¹ ($p<0,001$).

DISCUSIÓN

La suplementación dietaria de zinc, tanto de fuentes inorgánicas como orgánicas, favoreció el rendimiento productivo en lechones. Nielsen et al. (2022), observaron que la inclusión de Zn inorgánico a un nivel de 100 mg kg⁻¹, no presentó diferencia en la GDP ni en el CDA en los lechones, independientemente del tipo de Zn utilizadas (ZnO y ZnSO₄). Sin embargo, Szuba-Trznadel et al. (2021) observaron que la suplementación

Tabla 2. Rendimiento productivo y tamaño de efecto de la suplementación de zinc en lechones (control vs. tratamiento: orgánico).**Table 2. Productive performance and effect size of zinc supplementation in piglets (control vs. treatment: organic).**

Variable	Tratamiento		Control		Tamaño de efecto	
	Media	DE	Media	DE	DM	p
GDP (kg día ⁻¹)	0,38494	0,15167	0,36498	0,13858	0,0118 (0,01996)	<0,00001
CDA (kg día ⁻¹)	0,55685	0,20435	0,53892	0,1899	0,01697 (0,01793)	0,01266
CA (kg kg ⁻¹)	1,60664	0,13053	1,64943	0,1208	-0,02317 (0,04279)	0,28879
EA (kg kg ⁻¹)	0,62963	0,08998	0,616	0,08668	0,01923 (0,01363)	0,01529

DE: desviación estándar; DM: diferencia de medias; p=valor de probabilidad. (Elvik y Bjørnskau 2017; Frommlet y Heinze 2020).

Tabla 3. Índice de inconsistencia de la inclusión alimenticia de zinc sobre el rendimiento productivo (control vs. zinc inorgánico).**Table 3. Inconsistency index of dietary zinc inclusion on productive performance (control vs. inorganic zinc).**

Variable	I ² (%)
GDP	69,197
CDA	99,973
CA	81,597
EA	55,854

I²: índice de inconsistencia (Escrig Sos et al., 2021).

de óxido de Zn (ZnO) mejoró la GDP (+13%), la CA (-3%) y el nivel sérico de Zn (+96%), respecto del sulfato de Zn (ZnSO₄). Se ha informado que la suplementación con fuentes orgánicas de Zn genera mayores beneficios en comparación con las fuentes inorgánicas (Barszcz et al., 2019; Diao et al., 2021). Barszcz et al. (2019), observaron que la inclusión de 120 mg kg⁻¹ (ZnGly) durante 4 semanas mejoró la GDP (+24%, p=0,016) y CDA (+19%, p=0,014) versus el sulfato de zinc. De manera similar el uso de ZnGly o lactato de zinc, a niveles de adición de 100 ppm durante 28 días, mejoró la CA (p<0,05) frente al ZnSO₄ (Diao et al., 2021). Una explicación a la variación observada en la respuesta productiva está relacionada con el grado de absorción y utilización del mineral, según la fuente utilizada (National Research Council, 2012).

Los mejores resultados observados con el uso del Zn orgánico se han asociado a

una mayor expresión de receptores de Zn, mejorando la captación y absorción intestinal (Ma et al., 2021). Las fuentes orgánicas de Zn (zinc-aminoácidos), en lechones, disminuyen la expresión de moléculas inflamatorias a nivel intestinal, principalmente la interleucina 18 (IL-18). De esta manera existe una mejor regulación inmune y una mayor absorción nutricional, a pesar del estrés inducido por el destete (Medida et al., 2023). Sin embargo, este meta-análisis evidencia que la fuente inorgánica de Zn generó un mayor rendimiento productivo en lechones en comparación con la fuente orgánica. La eficiencia alimenticia revela que los lechones que recibieron Zn inorgánico depositan 31,97 g más de peso por cada kg de alimento consumido, en comparación con los 19,23 g de la suplementación orgánica. Estos resultados se deben al incremento en la potencia de las pruebas estadísticas, debido a que el meta-análisis incrementa notablemente

Tabla 4. Efecto de la duración de la suplementación, nivel de zinc y cobre sobre el rendimiento productivo (control vs. tratamiento inorgánico).

Table 4. Effect of supplementation duration, zinc supplementation level, and copper level on productive performance (control vs. inorganic treatment).

Variable	Coeficientes de regresión					
	Duración de la suplementación		Nivel de suplementación		Nivel de Cu	
	Estimado	p	Estimado	p	Estimado	p
GDP (kg día ⁻¹)	0,00016	0,06155	0,00001	<0,001	0,00001	0,79379
CDA (kg día ⁻¹)	0	0,8712	0	<0,001	-0,00011	<0,001
CA (kg kg ⁻¹)	-0,0026	<0,001	0,00001	0,39852	-0,00003	0,89598
EA (kg kg ⁻¹)	0,00028	0,41044	-0,00001	0,01845	-0,00031	<0,001

p: valor de probabilidad. (Elvik y Bjørnskau, 2017; Frommlet y Heinze, 2020).

Tabla 5. Índice de inconsistencia de la inclusión alimenticia de zinc orgánico sobre el rendimiento productivo.

Table 5. Inconsistency index of dietary inclusion of organic zinc on productive performance.

Variable	I ² (%)
GDP	49,28
CDA	66,16
CA	70,147
EA	54,193

I²: índice de inconsistencia (Escrig Sos et al., 2021).

Tabla 6 Efecto de la duración de la suplementación, nivel de zinc y cobre sobre el rendimiento productivo (control vs. zinc orgánico).

Table 6 Effect of supplementation duration, zinc supplementation level, and copper level on productive performance (control vs. organic zinc).

Variable	Coeficientes de regresión					
	Duración de la suplementación		Nivel de suplementación		Nivel de Cu	
	Estimado	p	Estimado	p	Estimado	p
GDP (kg día ⁻¹)	0,00002	0,52698	0	0,80487	0,00011	0,05997
CDA (kg día ⁻¹)	0,00116	0,01044	-0,00001	0,26515	0,00029	0,00175
CA (kg kg ⁻¹)	0,00258	0,1167	0,00004	0,14373	-0,00034	0,03572
EA (kg kg ⁻¹)	0,00248	0,00347	-0,00001	0,1462	-0,00815	<0,001

p: valor de probabilidad. (Elvik y Bjørnskau 2017; Frommlet y Heinze 2020).

el número de repeticiones por tratamiento (n) (Frommlet y Heinze, 2020). En el meta-análisis de la fuente inorgánica se tuvo un n de 2.048 repeticiones, mientras que en la comparación orgánica fue de 1.074. A diferencia de los experimentos individuales, cuyo n varía entre 2 a 17 repeticiones por tratamiento, y que es una de las causas por la cuales no es posible detectar diferencias significativas (Aaron y Hays, 2004).

Respecto a la duración de la suplementación se observó que por cada día que se incremente la administración de Zn inorgánico el lechón requiere 2,6 g menos de alimento por cada 1 kg de ganancia de peso ($p < 0,001$). Por su parte, con la fuente orgánica se obtienen 2,48 g más de ganancia de peso por cada kg de alimento consumido ($p = 0,0347$); parámetros importantes al momento de evaluar la rentabilidad de una granja porcina (Patience et al., 2015). Por otro lado, Sales (2013), determinó que la duración de la suplementación no es un factor que influya sobre el tamaño de efecto del tratamiento. Existe evidencia que durante las dos primeras semanas post-destete, la suplementación de Zn tiene un efecto óptimo, debido a los cambios bruscos que ocurren en el sistema gastrointestinal, induciendo mayores concentraciones de metalotioneína (Diao et al., 2021). Sin embargo, mayores tiempos de suplementación no implican mejor rendimiento, pues, llega a un punto de homeostasis en la cual las reservas tisulares de Zn se equilibran y solamente se incrementa la excreción hacia el ambiente (Bonetti et al., 2021).

El nivel de suplementación de Zn, con ambas fuentes, mejora la eficiencia alimenticia ($0,00001 \text{ kg kg}^{-1}$). El meta-análisis realizado por Sales (2013) evidenció que el nivel de inclusión de Zn tiene un impacto favorable sobre la GDP y el CDA ($p < 0,001$), no así sobre la CA ($p = 0,693$). Está demostrado que niveles mayores a 1.000 mg kg^{-1} podrían asociarse a mejores rendimientos productivos, independientemente de la fuente empleada (Jacela et al., 2010). Hansen et al. (2022) evidenciaron que niveles entre 1.022 y 1.048 mg kg^{-1} de Zn mejoraron la GDP ($p = 0,03$).

El nivel de cobre en la dieta tiende a reducir la EA en los lechones que recibieron Zn inorgánico ($-0,00031 \text{ kg kg}^{-1}$, $p < 0,001$), así como en aquellos que recibieron Zn orgánico ($-0,00815 \text{ kg kg}^{-1}$; $p < 0,001$). Los niveles dietarios de Cu en este meta-análisis variaron entre 5 a 300 ppm. La suplementación de ZnSO_4 junto con 125 mg kg^{-1} de Cu mejoró la GDP en 18% ($p = 0,001$) y el CDA en 12% ($p = 0,02$),

frente al grupo que recibió solo ZnSO_4 (Shelton et al., 2011). No obstante, en este mismo trabajo, se observó que a partir del día 28 post destete hubo tendencia a disminuir la GDP cuando se utilizan ambos minerales; similar a lo observado en este meta-análisis. El Cu tiene propiedades benéficas en el sistema gastrointestinal, con potenciales efectos antimicrobianos; además, incrementa las concentraciones de hormonas orexígenas (De Mille et al., 2022). Se debe considerar que, a dosis muy altas de ambos microminerales, éstos se quelan mutuamente y disminuyen sus índices de digestibilidad, como se evidenció en el meta-análisis de Ketata et al. (2023).

CONCLUSIONES

La suplementación alimenticia de Zn (a partir de fuentes inorgánica y orgánica) mejoró el rendimiento productivo en lechones (ganancia diaria de peso, consumo diario de alimento y eficiencia alimenticia). Es importante tomar en cuenta el efecto del nivel y duración de la suplementación de zinc. El Cu tiene un efecto sinérgico con el Zn, sin embargo, dosis altas pueden llegar a ser contraproducentes.

Contribución de autores

La autora Alejandra Males participó activamente en la revisión bibliográfica, en la discusión de los resultados y en la revisión y aprobación de la versión final del artículo. El autor Jimmy Quisirumbay participó de manera activa en la elaboración de la metodología, en la discusión de los resultados y en la revisión y aprobación de la versión final del artículo.

LITERATURA CITADA

- Aaron, D.K., and V. Hays. 2004. How many pigs? Statistical power considerations in swine nutrition experiments1. *Journal of Animal Science* 82(suppl_13):245–254. https://doi.org/10.2527/2004.8213_supplE245x
- Barszcz, M., M. Taciak, A. Tuśnio, K. Čobanová, and L. Grešáková. 2019. The effect of organic and inorganic zinc source, used in combination with potato fiber, on growth, nutrient digestibility and biochemical blood profile in growing pigs. *Livestock Science* 227:37–43. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.livsci.2019.06.017>

- Bax, L. 2016. MIX 2.0 - Professional software for meta-analysis in Excel (Version 2.0.1.5). BiostatXL.
- Bonetti, A., B. Tugnoli, A. Piva, and E. Grilli. 2021. Towards Zero Zinc Oxide: Feeding Strategies to manage post-weaning diarrhea in piglets. *Animals* 11(3). <https://doi.org/10.3390/ani11030642>
- Broom, L. J., A. Monteiro, and A. Piñon. 2021. Recent advances in understanding the influence of Zinc, copper, and manganese on the gastrointestinal environment of pigs and poultry. *Animals* 11(5). <https://doi.org/10.3390/ani11051276>
- Burrough, E. R., C. De Mille, and N.K. Gabler. 2019. Zinc overload in weaned pigs: tissue accumulation, pathology, and growth impacts. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 31(4):537–545. <https://doi.org/10.1177/1040638719852144>
- De Mille, C. M., E.R. Burrough, B.J. Kerr, W.P. Schweer, and N.K. Gabler. 2022. Dietary pharmacological zinc and copper enhances voluntary feed intake of nursery pigs. *Frontiers in Animal Science* 3. <https://www.frontiersin.org/journals/animal-science/articles/10.3389/fanim.2022.874284>
- Diao, H., J. Yan, S. Li, S. Kuang, X. Wei, M. Zhou, J. Zhang, C. Huang, P. He, and W. Tang. 2021. Effects of dietary zinc sources on growth performance and gut health of weaned piglets. *Frontiers in Microbiology* 12. <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2021.771617>
- Elvik, R., and T. Bjørnskau. 2017. Safety-in-numbers: A systematic review and meta-analysis of evidence. *Safety Science* 92:274–282. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ssci.2015.07.017>
- Escrig Sos, V. J., J.A. Lluca Abella, L. Granel Villach, and M. Bellver Oliver. 2021. Metaanálisis: una forma básica de entender e interpretar su evidencia. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 34(1):44–51. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.05.007>
- Frommlet, F., and G. Heinze. 2020. Experimental replications in animal trials. *Laboratory Animals* 55(1):65–75. <https://doi.org/10.1177/0023677220907617>
- Hansen, S. V, N.P. Nørskov, J.V. Nørgaard, T.A. Woyengo, H.D. Poulsen, and T.S. Nielsen. 2022. Determination of the optimal level of dietary zinc for newly weaned pigs: A dose-response study. *Animals* 12(12). <https://doi.org/10.3390/ani12121552>
- Jacela, J. Y., J.M. Derouche, M.D. Tokach, R.D. Goodband, J.L. Nelssen, D.G. Renter, and S.S. Dritz. 2010. Feed additives for swine: Fact sheets-high dietary levels of copper and zinc for young pigs, and phytase. *Journal of Swine Health and Production* 18. <https://doi.org/10.4148/2378-5977.7068>
- Jang, K. B., V.H. Moita, N. Martinez, A. Sokale, and S.W. Kim. 2023. Efficacy of zinc glycinate reducing zinc oxide on intestinal health and growth of nursery pigs challenged with F18+ *Escherichia coli*. *Journal of Animal Science* 101. <https://doi.org/10.1093/jas/skad035>
- Ketata, M. A., M.P. Létourneau-Montminy, and F. Guay. 2023. Estimation of digestible zinc and copper in pigs: a meta-analysis approach. *Canadian Journal of Animal Science* 104(2):132–141. <https://doi.org/10.1139/cjas-2023-0064>
- Liu, F.F., M.A. Azad, Z. H. Li, J. Li, K.B. Mo, and H.J. Ni. 2021. Zinc supplementation forms influenced zinc absorption and accumulation in piglets. *Animals* 11(1). <https://doi.org/10.3390/ani11010036>
- Ma, X., M. Qian, Z. Yang, T. Xu, and X. Han. 2021. Effects of zinc sources and levels on growth performance, zinc status, expressions of zinc transporters, and zinc bioavailability in weaned piglets. *Animals* 11(9). <https://doi.org/10.3390/ani11092515>
- Manto, M. 2014. Abnormal copper homeostasis: mechanisms and roles in neurodegeneration. *Toxics* 2(2): 327–345. <https://doi.org/10.3390/toxics2020327>
- Mavromichalis, I., C.M. Peter, T.M. Parr, D. Ganessunker, and D.H. Baker. 2000. Growth-promoting efficacy in young pigs of two sources of zinc oxide having either a high or a low bioavailability of zinc. *Journal of Animal Science* 78(11):2896–2902. <https://doi.org/10.2527/2000.78112896x>
- Medida, R. L., A.K. Sharma, Y. Guo, L.J. Johnston, P.E. Urriola, A. Gomez, and M. Saqui-Salces. 2023. Dietary zinc supplemented in organic form affects the expression of inflammatory molecules in swine intestine. *Animals* 13(15). <https://doi.org/10.3390/ani13152519>

- Milani, N. C., M. Sbardella, N.Y. Ikeda, A. Arno, B.C. Mascarenhas, and V.S. Miyada. 2017. Dietary zinc oxide nanoparticles as growth promoter for weanling pigs. *Animal Feed Science and Technology* 227:13–23. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2017.03.001>
- National Research Council. 2012. Nutrient requirements of swine (Eleventh edition). National Academies Press. Washington, USA.
- Nielsen, T. S., M.N. Engelsmann, S.V. Hansen, and H. Maribo. 2022. Bioavailability of different zinc sources in pigs 0–3 weeks post-weaning. *Animals* 12(21). <https://doi.org/10.3390/ani12212921>
- Nitrayova, S., W. Windisch, E. von Heimendahl, A. Müller, and J. Bartelt. 2012. Bioavailability of zinc from different sources in pigs. *Journal of Animal Science* 90(suppl_4):185–187. <https://doi.org/10.2527/jas.53895>
- Patience, J. F., M.C. Rossoni-Serão, and N.A. Gutiérrez. 2015. A review of feed efficiency in swine: biology and application. *Journal of Animal Science and Biotechnology* 6(1):33. <https://doi.org/10.1186/s40104-015-0031-2>
- Pérez, V. G., Waguespack, A. M., Bidner, T. D., Southern, L. L., Fakler, T. M., Ward, T. L., ... and Pettigrew, J. E. 2011. Additivity of effects from dietary copper and zinc on growth performance and fecal microbiota of pigs after weaning. *Journal of Animal Science* 99(2): 414–425. <https://doi.org/10.2527/jas.2010-2839>
- Poulsen, H. D. 1995. Zinc oxide for weanling piglets. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section A - Animal Science* 45(3):159–167. <https://doi.org/10.1080/09064709509415847>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9638-3>
- Sampath, V., S. Sureshkumar, W.J. Seok, and I.H. Kim. 2023. Role and functions of micro and macro-minerals in swine nutrition: a short review. *Journal of Animal Science and Technology* 65(3):479–489. <https://doi.org/10.5187/jast.2023.e9>
- Shelton, N. W., M.D. Tokach, J.L. Nelssen, R.D. Goodband, S.S. Dritz, J.M. DeRouchey, and G.M. Hill. 2011. Effects of copper sulfate, tri-basic copper chloride, and zinc oxide on weanling pig performance¹. *Journal of Animal Science* 99(8):2440–2451. <https://doi.org/10.2527/jas.2010-3432>
- Szuba-Trznadel, A., A. Rzaşa, T. Hikawczuk and B. Fuchs. 2021. Effect of zinc source and level on growth performance and zinc status of weaned piglets. *Animals* 11(7). <https://doi.org/10.3390/ani11072030>
- van Kuijk, S. J. A., M. Jacobs, C.H.M. Smits, and Y. Han. 2019. The effect of hydroxychloride trace minerals on the growth performance and carcass quality of grower/finisher pigs: a meta-analysis. *Journal of Animal Science* 97(11):4619–4624. <https://doi.org/10.1093/jas/skz309>