

Hoofdstuk 7

Sporenelementen in enterale en parenterale voeding.

D van Zoeren-Grobbe

Aanbevelingen

Hoewel sporenelementen slechts in kleine hoeveelheden voorkomen in het lichaam, zijn zij belangrijke voedingsstoffen door hun functie als cofactoren van veel enzymen. Zij spelen een rol in metabole processen en als antioxidant en zijn essentieel voor een normale groei en ontwikkeling. Moedermelk bevat voldoende sporenelementen voor de a terme pasgeborene, echter bij prematuren kan deficiëntie optreden door geringe stapeling in het 3^e trimester en snelle groei.

A terme pasgeborene

Moedermelk en kunstvoeding bevatten voldoende sporenelementen en verdere suppletie is niet nodig.

Prematuur geboren kinderen

Prematuren gevoed met moedermelk krijgen een te geringe hoeveelheid van sommige sporenelementen (zink, koper): suppletie in moedermelk fortifier is noodzakelijk. Bij extreme prematuren kan de huidige suppletie onvoldoende zijn. Na ontslag bevatten moedermelk en kunstvoeding voldoende sporenelementen voor de ex-prematuur.

Parenterale voeding

In Nederland worden sporenelementen aan parenterale voeding toegevoegd als een standaardpreparaat: Peditrace^R, andere preparaten zijn in Europa niet beschikbaar.

Parenterale voeding aangevuld met 1 ml/kg/d Peditrace^R bevat voor a terme kinderen een goede suppletie van sporenelementen. Bij prematuren is de suppletie van zink, koper en mogelijk jodium lager dan de aanbevolen hoeveelheid, door jodium komt dit doordat geen jodiumhoudende desinfectantia meer worden gebruikt. In tegenstelling tot eerdere richtlijnen is het veilig om bij cholestase de koper suppletie te continueren, alleen bij zeer langdurige parenterale voeding wordt geadviseerd om de koper spiegel te controleren. Gezien bovenstaande is het te overwegen om bij prematuren de inname van Peditrace^R op te hogen naar 2 ml/kg/d.

Inleiding

Sporenelementen ontleen hun naam aan het feit dat ze slechts in geringe hoeveelheden in het lichaam voorkomen, ze zijn essentieel en kunnen niet door het lichaam zelf gesynthetiseerd worden. De meeste zijn cofactoren van enzymen: zij spelen een rol in metabole processen en naast ijzer zijn vooral koper, zink, selenium en jodium van belang voor de hersenontwikkeling (1,2,3,4,5,6). Tevens spelen de meeste een rol in de immuniteit en als antioxidant beschermen zij het premature kind tegen ziekten waarbij zuurstof toxiciteit een rol speelt zoals bronchopulmonale dysplasie (BPD) en retinopathie (ROP). Ondanks hun metabole rol is van veel sporenelementen de juiste dosering voor pasgeborenen nog niet bekend. Meestal wordt uitgegaan van de hoeveelheid die in moedermelk aanwezig is, doch dit kan wisselen afhankelijk van de hoeveelheid sporenelementen die in het milieu voorkomen en de voedingstoestand van de moeder. Voor prematuren is de hoeveelheid sporenelementen in moedermelk vaak onvoldoende. In donormelk zijn dezelfde concentraties aanwezig als in moedermelk, bewerking van de melk heeft geen invloed op de concentraties (7).

Juist bij prematuren is het risico op deficiëntie groot door de geringe voorraad die zij voor de geboorte hebben kunnen opbouwen, de snelle postnatale groei, slechte absorptie door een onrijp maag-darm stelsel en het feit dat zij vaak afhankelijk zijn van TPV. Daarnaast zijn prematuren extra kwetsbaar door hun snelle hersenontwikkeling en het risico op vrij radicalen ziekten (1,2,3,4,5,6). Bij extreem prematuren zijn deze risico's nog groter en blijkt daarnaast dat de inname in enterale voeding (moedermelk of donormelk met fortifier) en TPV lager is dan aanbevolen (8).

In het onderstaande overzicht zal de rol van de belangrijkste sporenelementen kort worden besproken, de klinische verschijnselen bij deficiëntie en de benodigde hoeveelheid in parenterale en enterale voeding. De ijzerstofwisseling zal in een apart hoofdstuk besproken worden.

Zink

Zink is als cofactor van > 300 enzymen betrokken bij eiwit-, koolhydraat- en vetmetabolisme en bij de synthese van hormonen, DNA en RNA. Zink is belangrijk voor normale groei, ontwikkeling en immuniteit (1,9). Al vanaf het eerste trimester vindt bij de foetus zinkstapeling plaats in lever en spieren, de meeste accretie vindt echter plaats in het derde trimester (1,10). Na de geboorte wordt zink geabsorbeerd in duodenum en jejunum, waarbij competitie bestaat tussen zink, ijzer en koper. Uitscheiding vindt plaats via de faeces de huid en haren, bij TPV voornamelijk via de nieren. Zink meting in plasma wordt beïnvloed door infecties: seriële meting van alkalische fosfatase is een andere optie om de zinkstatus te bepalen.

De symptomen van zinkdeficiëntie zijn dermatitis, glossitis, groeivertraging, verminderde eiwitsynthese, slechte wondgenezing en verminderde afweer. Subklinische zinkdeficiëntie is moeilijk te diagnosticeren, maar kan wel effect hebben op de groei. Toxiciteit is zeldzaam, dit kan zich uiten in gastrointestinale verschijnselen en spierkramp.

Prematuren hebben een groot risico op zinkdeficiëntie door hun geringe voorraad en snelle groei. Dit geldt in nog hogere mate voor extreem prematuren (8) en ook voor (chirurgische) pasgeborenen met gastrointestinale malabsorptie.

Hoewel de absorptie van zink uit moedermelk beter is dan die uit kunstvoeding, is de zinktoevoer met de moedermelk voor prematuren en zeker voor extreme prematuren marginaal (1,8), reden waarom zink is toegevoegd aan moedermelk fortifier. In TPV aangevuld met 1 ml/kg/d Peditrace^R is de hoeveelheid zink voor a terme kinderen voldoende, maar voor prematuren minder dan de aanbevolen hoeveelheid (6). Overwogen kan worden om de hoeveelheid Peditrace^R in TPV voor prematuren op te hogen tot 2 ml/kg/d.

Koper

Koper is een cofactor van diverse enzymen als cytochroomoxidase, dopamine- β -hydroxylase, neurotransmitters en steroid hormonen en van de antioxidanten ceruloplasmine en superoxidedismutase. Koper is essentieel voor de hematopoïese, bindweefsel- en botvorming, myelinevorming, als antioxidant en in veel metabole functies (1,2,3,9). 90 % van koper is in plasma aanwezig gebonden aan ceruloplasmine.

In het laatste trimester van de zwangerschap wordt koper voornamelijk gestapeld in de lever. Na de geboorte nemen deze voorraden geleidelijk af om aan de koperbehoefte van de pasgeborene te voldoen. Absorptie van koper vindt plaats in maag, duodenum en jejunum, waarbij de absorptie van moedermelk beter is dan kunstvoeding. Absorptie wordt geremd door ijzer, zink en vitamine C. Uitscheiding van koper vindt voornamelijk plaats via de gal.

Meting van de koper status is soms een probleem: koper waarden in plasma weerspiegelen niet altijd de koper status van het kind, ceruloplasmine is een goede maat, maar ook een acuut fase eiwit: een andere mogelijkheid is de meting van superoxidedismutase of cytochroomoxidase (1).

Deficiëntie uit zich als eerste met een neutropenie, klinische verschijnselen zijn vooral anemie, groeivertraging, osteoporose, en afweerstoomissen. Doordat ook parenteraal koper wordt uitgescheiden in de gal werd in het verleden geadviseerd om bij TPV gerelateerde cholestase de koper inname te verminderen. Echter uit recente literatuur blijkt dat dit niet nodig is: een normale inname van 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ verergerd de cholestase niet en deze inname is bij prematuren van belang om deficiëntie te voorkomen (11). Alleen bij zeer langdurige TPV wordt geadviseerd om koper waarden te controleren.

Prematuren hebben bij de geboorte een lagere koper voorraad dan a terme kinderen en daarnaast een verminderde synthese van eiwitten zoals ceruloplasmine (1,4,5), met als gevolg lagere plasma waarden van koper en ceruloplasmine (12). Door het geven van voeding met voldoende koper

normaliseren deze waarden. Onvoldoende koperinname (zoals bij TPV zonder kopersuppletie, hoge enterale inname van ijzer of zink, malabsorptie) leidt echter tot uitputting van de reserves en kan na 3 a 4 maanden leiden tot de klinische verschijnselen van koperdeficiëntie (13).

De koper in moedermelk wordt goed geabsorbeerd, maar omdat de concentratie van koper in moedermelk na de geboorte daalt, kan het aanbod voor prematuren en zeker extreem prematuren tekort schieten (8) en is koper suppletie in fortifier noodzakelijk. In TPV aangevuld met 1 ml/kg/d Peditrace^R is voldoende koper aanwezig voor het a terme kind, bij prematuren is dit echter minder dan de aanbevolen hoeveelheid (6) en net als voor zink kan overwogen worden om de de hoeveelheid Peditrace^R in TPV voor prematuren op te hogen tot 2 ml/kg/d.

Selenium

Als onderdeel van het antioxidatieve enzym glutathioneperoxidase (GPx) heeft selenium een belangrijke rol bij de bescherming tegen oxidatieve stress. Daarnaast is selenium door zijn functie in het schildkliermetabolisme ook belangrijk in de hersenontwikkeling en heeft een rol bij de immuniteit. Selenium wordt vooral in het derde trimester gestapeld in de lever. Selenium wordt geabsorbeerd in het duodenum en uitgescheiden in urine en faeces. De seleniumstatus wordt bepaald door de plasma selenium spiegel te meten of het enzym GPx in rode bloedcellen, de plasma seleniumwaarden kunnen verlaagd zijn bij acute infecties.

Seleniumdeficiëntie kan leiden tot cardiomyopathie, schildklierdysfunctie, hemolyse, groeivertraging en afweerstoornissen: bij hoge doseringen kan selenium juist werken als een prooxidant en oxidatieve stress verhogen (14).

Premature pasgeborenen met te lage seleniumsuppletie lopen een groter risico op vrij radicalen ziekte en sepsis (12,15,16). Suppletie van selenium vermindert het risico op sepsis, echter hoge doseringen selenium hebben geen additief effect en verminderen de incidentie van vrij radicalen ziekten zoals BPD en ROP niet (15).

Ter voorkoming van seleniumdeficiëntie worden parenterale voeding en kunstvoeding gesuppleerd met selenium. Als de moeder woont in een gebied met voldoende selenium in de bodem, bevat moedermelk voldoende selenium. Voor Nederland is dit het geval, zodat aan BMF weinig extra selenium is toegevoegd.

Mangaan

Mangaan is een cofactor van enkele glucogenese-enzymen (pyruvaatcarboxylase) en het mitochondriale antioxidatieve enzym superoxidedismutase en is verder betrokken bij de mucopolysaccharide synthese. Resorptie vindt plaats in de darmen, excretie voornamelijk via de gal. Mangaandeficiëntie is bij mensen niet bekend: bij proefdieren ontstaat collageenschade en glucose-intolerantie. Mangaantoxiciteit is daarentegen wel een probleem: te hoge spiegels veroorzaken neurotoxiciteit en cholestase. Omdat mangaan overal voorkomt en als contaminant in hoge dosering aanwezig kan zijn in TPV-componenten wordt aanbevolen om af te zien van mangaansuppletie in TPV (6,17). Het onmisbare Peditrace® bevat echter wel mangaan.

In moedermelk en kunstvoeding is mangaan aanwezig, echter de absorptie van mangaan is zeer laag (8 en 2 % respectievelijk) (2). Omdat bij prematuren de serumconcentraties van mangaan in de eerste maanden na de geboorte dalen, kan daardoor worden aangenomen dat orale voeding niet leidt tot mangaanstapeling (12).

Jodium

Jodium is een essentieel onderdeel van de schildklierhormonen tri-jodothyroxine en thyroxine. Absorptie van jodium vindt plaats in het duodenum, excretie in de urine.

Ernstige deficiëntie geeft aanleiding tot hypothyreoïdie, cretinisme en ernstige ontwikkelingsstoornissen (1,18). Echter geringe deficiëntie antenataal en bij prematuren kan ook aanleiding geven tot verminderde hersenontwikkeling, zich uitend als een verlaagd IQ of stoornissen

zoals ADHD (18). Jodiumoverdosering remt de schildklierfunctie met eveneens hypothyreoïdie tot gevolg: hyperthyreoïdie is zeldzaam. De jodium status wordt gemeten door de 24 uren excretie van jodium in urine te bepalen of de schildklierfunctie. Hoewel het jodiumaanbod in de Nederlandse voeding laag is, is de inname meestal voldoende doordat het zout in brood is verrijkt met jodium. Moedermelk bevat daardoor voldoende jodium, aan kunstvoeding wordt jodium toegevoegd. Bij de samenstelling van TPV is indertijd rekening gehouden met de absorptie van jodium door het gebruik van jodiumhoudende desinfectantia. Nu deze laatste niet meer worden gebruikt, bestaat bij langdurig gebruik van TPV het risico van jodiumdeficiëntie (6,19). Momenteel is er een studie gaande waarin het effect van hogere suppletie van parenteraal jodium (30 µg/kg/d) op de jodiumstatus van prematuren wordt geëvalueerd (6).

Chroom

Chroom is een cofactor bij eiwit-, lipid- en koolhydraatmetabolisme en speelt een rol bij de glucosetolerantie door de versterking van de werking van insuline (1). Bij deficiëntie vermindert de glucose tolerantie met als gevolg hyperglycemie, te hoge chroomspiegel kan nierfunctiestoornissen geven. Chroom komt alom in de natuur voor, ook in moedermelk, en is vaak als contaminant in kunstvoeding en (in zeer wisselende mate) in de componenten van TPV aanwezig (6,20). A terme en prematuren hebben bij de geboorte voldoende chroom in voorraad: suppletie is waarschijnlijk niet nodig.

Chroom komt voor in moedermelk en in hogere concentratie in kunstvoeding, echter de absorptie uit beide voedingen is zeer gering (0,4-2,5 %). (1). In parenterale voeding (in het aminozuurmengsel en in het vetmengsel) is de hoeveelheid zeer wisselend, per firma en zelfs per badge: extra suppletie in TPV is niet nodig (6): aan Peditrace® is chroom ook niet toegevoegd.

Molybdeen

Over de functie van molybdeen en de behoefte bij pasgeborenen is nog weinig bekend (1,2,3,4,5,6). Molybdeen is een cofactor van xanthineoxidase, sulfiteoxidase en aldehydeoxidase. Bij volwassenen met molybdeendeficiëntie door langdurige TPV treden neurologische en cardiale symptomen op, maar bij prematuren zijn geen gevolgen beschreven van deficiëntie of toxiciteit. De aanbevolen hoeveelheid is gebaseerd op volwassenstudies of op de hoeveelheid in moedermelk (20). Kunstvoeding bevat vaak meer molybdeen dan moedermelk, maar door de betere absorptie uit moedermelk hebben juist borstgevoede kinderen hogere serumconcentraties. TPV en Peditrace^R bevatten geen molybdeen.

Antenatale suppletie

Deficiënties van micronutriënten in de zwangerschap komen veel voor in ontwikkelingslanden waarbij het meestal gaat om een algehele deficiëntie aan voedingsstoffen en het moeilijk is om te onderscheiden wat de invloed van 1 specifiek micronutriënt is op maternale en neonatale complicaties (21).

Koper en zink lijken een rol te spelen bij preeclampsie en een laag geboortegewicht: bij preeclampsie is de Cu/Zn ratio verhoogd (22) en in sommige studies is een laag geboortegewicht gerelateerd aan lagere zink concentraties (21). Ook lagere selenium waarden zijn geassocieerd met een laag geboortegewicht (23). Bij hogere mangaan waarden daarentegen komt juist meer prematuriteit voor (23). Ernstige jodiumdeficiëntie bij de moeder kan aanleiding geven tot cretinisme, hypothyreoïdie en mentale retardatie, echter ook bij geringe deficiëntie kan de hersenontwikkeling verstoord raken hetgeen zich kan uiten in problemen als ADHD en verminderde intelligentie (24).

Suppletie van een mengsel van micronutriënten of een combinatie van zink, ijzer en foliumzuur geeft een toename van het geboortegewicht (25). Alleen suppletie van zink heeft echter geen effect op het

geboortegewicht of zwangerschapscomplicaties (26). Er is nog weinig duidelijkheid over de voor en nadelen van jodium suppletie in de zwangerschap (27).

Uit deze studies blijkt dat preventie van zwangerschapscomplicaties door suppletie met 1 micronutrient weinig effect heeft, maar dat mogelijk een combinatie van micronutriënten samen met een gezonde dieet met voldoende voedingsstoffen veel effectiever is (27).

Tabel 1. Aanbevolen en gegeven hoeveelheden spoorelementen voor a terme geboren kinderen en ex-prematuren gedurende de eerste levensmaanden. Hoeveelheden per kg/dd. (1,2,3,4,5)

spoorelement	<i>Enteraal</i>				<i>Parenteraal</i>	
	aanbevolen	moedermelk	post discharge voeding#	zuigelingen voeding	aanbevolen	Peditrace [®] 1 ml/kg/dd
Zink µg	400-1300	110-540	900-1350	600-750	250	250
Koper µg	60	40-90	75-90	60	20	20
Selenium µg	1,3-4,5	1,3-3,1	2,5-3,9	1,8-2,3	2-3	2
Mangaan µg	0,75-7,5 voorkeur laag	1,1	15-26	6-8	geen	1
Jodium µg	2-15	10-27	15-30	15-20	1	1
Chroom µg	0,05-0,2	0,05-0,075	0-0,45	0	0,05-0,2	0
Molybdeen µg	0,3	0,3	0-1,0	0	0,25	0

Tabel 2. Aanbevolen en gegeven hoeveelheden spoorelementen voor prematuren. Hoeveelheden per kg/dd (referenties(1,2,3,4,5))

spoorelement	<i>Enteraal</i>				<i>Parenteraal</i>	
	aanbevolen	moedermelk	moedermelk +fortifier	Prematuren kunstvoeding	aanbevolen	Peditrace [®] 1 ml/kg/dd
Zink µg	1000-3000	110-540	720-1150	900-1650	400-500	250
Koper µg	120-150	50-100	85-135	75-120	40	20
Selenium µg	1,3-10	1,3-3,1	3,0-4,8	3,9-6,7	7	2
Mangaan µg	0,7-7,5 voorkeur laag	0,9-1,1	9,0-9,9	15-26	0-1	1
Jodium µg	10-60	10-27	22-38	15-38	1-10	1
Chroom µg	0,1-2,25	0,05-0,5	0,05-0,5	0-0,45	0-0,3	0
Molybdeen µg	0,3-5	0,3	0,33	0-1,0	1	0

Referenties

1. Finch CW. Review of trace mineral requirements for preterm infants: What are the current recommendations for clinical practice. *Nutr Clin Pract* 2015;30:44-58
2. Rao R, Georgieff M. Microminerals. In: Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH eds. 2 ed. *Nutrition of the preterm infant*. Digital Educational Publishing, Cincinnati. 2005 pg 277-311
3. Hambidge KM. Trace minerals. In Thureen PJ, Hay WW. *Neonatal nutrition and metabolism*.: Cambridge University Press 2006 pg 273-291
4. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). Ch 7: Iron, minerals and trace elements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:S39-S46
5. Agostoni C, Buonocore, G; Carnielli, VP; De Curtis, M; Darmaun, D; Decsi, T; Domellöf, M; Embleton, ND; Fusch, C; Genzel-Boroviczeny, O; Goulet, O; Kalhan, SC; Kolacek, S, Koletzko, B, Lapillonne, A; Mihatsch, W; Moreno, L; Neu, J; Poindexter, B; Puntis, J, Putet, G; Rigo, J; Riskin, A; Salle, B; Sauer, P; Shamir, R; Szajewska, H; Thureen, P, Turck, D; van Goudoever, JB; Ziegler, EE; for the ESPGHAN Committee on Nutrition Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*: January 2010 - Volume 50 - Issue 1 - p 85–91
6. Lohner S, Mihályi K, Tamás Decsi T, ESPGHAN/ESPEN/ESPR working group on Pediatric Parenteral Nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR Guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2018 in press.
7. Taufek NM, Cartwright D, Hewavitharana A, Koorts P, McConachy H, Shaw N, Whitfield K, Davies M. To investigate the effect of the pasteurisation process on trace elements in donor breast milk. *Arch Dis Child* 2016;10:e2 doi 10.1136/archdischild-2016-31135.27
8. Sjöström ES, Ohlund I, Ahlsson F, Domellof M. Intakes of micronutrients are associated with early growth in extremely preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:885-892
9. Kojima C, Shoji H, Ikeda N, Kitamura T, Hisata K, Shimuzi T. Association of zinc and copper with clinical parameters in the preterm newborn. *Pediatr Intern* 2017;59:1165-1168
10. Jeejeebhoy K. Zinc: an essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:S7-S12
11. Blackmer AB, Bailey E. Management of copper deficiency in cholestatic infants: review of the literature and a case series. *Nutr Clin Pract* 2013;28:75-86
12. Marriot LD, Foote KD, Kimber AC, Delves HT, Morgan JB. Zinc, copper, selenium and manganese blood levels in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F494-F497
13. Shike M. Copper in parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:S13-S17
14. Shenkin a. Selenium in intravenous nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:S61-S69
15. Darlow BA, Inder TE, Graham PJ, Sluis KB, Malpas TJ, Taylor BJ, Winterbourn CC. The relationship of selenium status to respiratory outcome in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1995;96:314-319.
16. Freitas RG, Nogueira RJN, Antonio MARGM, de Azevedo Barros-Filho A. selenium deficiency and the effects of supplementation on preterm infants. *Rev Paul Pediatr* 2014;32:126-135
17. Hardy G. Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement. *Gastroenterology* 2009;137:S29-S35
18. Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. Iodine balance, iatrogenic excess and thyroid dysfunction in premature newborns. *Sem Perinatol* 2008;32:407-412.
19. Zimmerman MB. Iodine: It's important in patients that require parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:S36-S 46
20. Moukarzel A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much? *Gastroenterology* 2009;137:S18-S28
21. Shen P-J, Gong B, Xu F-Y, Luo Y. four trace elements in pregnant women and their relationships with adverse pregnancy outcomes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:4690-4697
22. Bakacak M, Kilinc M, Serin S, Ercan O, Kostu B, Avci F, Kiran H, Kiran G. Changes in copper, zinc, and malonyldialdehyde levels and superoxidedismutase activities in pre-eclamptic pregnancies. *Med Sci Monit* 2015;21:2414-2420
23. Bakouei S, Reisian F, Lamyian M, Zadeh EH, Zamanian H, Kharameh ZT. High intake of manganese during second trimester, increase the risk of preterm delivery: a large scale cohort study. *Global J Health Sci* 2015;7:226-232
24. Manousou S, Johansson B, Chmielewska A., Eriksson J, Guteveldt K, Tornhage C-J, Eggertsen R, Malmgren H, Huthen L, Domellof M, Filipsson HN. Role of iodine-containing multivitamins during pregnancy for childrens brain function: protocol of an ongoing randomized controlled trial: the SWIDDICH study. *BMJ Open* 2018;8:e019945
25. Tsuzuki S, Morimoto N, Hosokawa S, Matsushita T. Associations of maternal and neonatal serum trace element concentrations with neonatal brain weight. *PLOS ONE*;2013;8:e75727
26. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *CochraneDatabase Syst Rev* 2015. Doi 10.1002/14651858.CD000230.pub5

27. Harding KB, Pena-Rosas JP, Webster AC, Yap CM, Payne BA, Ota E, De-Regil LM. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011761. Doi 10.1002/14651858.