



Nutrición Hospitalaria



Micronutrientes en fórmulas de nutrición enteral. ¿Es posible innovar? *Micronutrients in enteral nutrition formulas. Is it possible to innovate?*

Javier Mateu de Antonio

Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Barcelona

Resumen

El término *micronutrientes* engloba vitaminas y oligoelementos. En las fórmulas enterales, sus recomendaciones se han adherido a las RDI/RDA y, en la Unión Europea, su dosificación está reglamentada. No obstante, en los últimos años se han reportado deficiencias de micronutrientes en algunos grupos de pacientes con nutrición enteral (NE). Aun así, la investigación en micronutrientes en NE no es muy cuantiosa ni sistemática.

El objetivo de esta revisión fue evaluar la literatura científica de la última década para determinar posibles mejoras en micronutrientes en las fórmulas de NE para pacientes adultos. En general, las fórmulas de NE cumplen con los valores de referencia europeos y desde el punto de vista teórico son totalmente aceptables para NE a largo plazo en la mayoría de pacientes. Sin embargo, en ciertas patologías o situaciones específicas podrían requerirse fórmulas con contenidos distintos. Los principales micronutrientes en los cuales se detectaron necesidades específicas fueron las vitaminas C, D y E y los oligoelementos zinc, cobre, selenio y posiblemente boro y silicio. Las patologías o situaciones más susceptibles de requerir una dosificación especial de micronutrientes fueron pacientes críticos, quemados, neurológicos, ancianos frágiles, con úlceras de presión, con enfermedad de Crohn y pacientes gastrectomizados o con yeyunostomías de alimentación. Por otro lado, debería evitarse el cocinado de las actuales fórmulas por la pérdida de la biodisponibilidad de micronutrientes en este proceso. En conclusión, parece que aún hay margen para el desarrollo de fórmulas más específicas con micronutrientes más adaptados para estos grupos de pacientes.

Palabras clave:

Nutrición enteral.
Micronutrientes.
Vitaminas.
Oligoelementos.

Abstract

The term "micronutrients" include vitamins and trace elements. Their recommended intakes in enteral formulas has been adhered to RDI/RDA and, in addition, their content is regulated in the European Union. However, deficiencies in micronutrients has been reported in specific patient groups under enteral nutrition (EN) in the last years. Even so, the research in micronutrients in EN is scarce.

The aim of this review was to assess the literature to establish possible improvements in micronutrients in EN formulas for adult patients. In general, NE formulas meet the European reference values and, theoretically, they are completely acceptable for long term EN in most patients. However, formulas with different contents may be required in specific clinical situations or diseases. The main micronutrients in which specific needs have been detected was vitamins C, D, and E and the trace elements zinc, copper, selenium, and possibly boron and silicon. The diseases or clinical conditions more predisposed to require especial doses of micronutrients were critically ill patients, burns, neurological patients, elderly frail patients, patients with pressure ulcers, patients with Crohn disease, and patients with gastrectomy or with alimentation jejunostomy. In addition, cooking current formulas should be avoided due to the loss of micronutrient bioavailability in the process. In conclusion, it seems that there is still possibility for the development of more specific formulas with micronutrients more adapted for these groups of patients.

Key words:

Enteral nutrition.
Micronutrients.
Vitamins. Trace
elements.

Mateu de Antonio J. Micronutrientes en fórmulas de nutrición enteral. ¿Es posible innovar?. *Nutr Hosp* 2018;35(N.º Extra. 2):13-17

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1955>

Correspondencia:

Javier Mateu de Antonio. Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona
e-mail: fmateu@hospitaldelmar.cat

INTRODUCCIÓN

Clásicamente el término *micronutrientes* engloba vitaminas y oligoelementos (1). Las vitaminas son sustancias orgánicas que no pueden ser sintetizadas por el organismo y necesarias para el normal funcionamiento del metabolismo. Se dividen en (2):

1. Hidrosolubles como vitamina C, vitamina B₁, riboflavina, niacina, vitamina B₆, ácido pantoténico, biotina, vitamina B₁₂, ácido fólico y colina.
2. Liposolubles como vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K.

Por su parte, los oligoelementos son elementos que no exceden de 250 mcg por g de matriz (3) o, en otra definición, su concentración es igual o inferior al 0,005% del peso corporal (4). Se clasifican en tres categorías según su importancia nutricional (3):

1. Elementos esenciales: zinc, cobre, yodo, selenio, cromo, manganeso y molibdeno.
2. Elementos probablemente esenciales: boro, silicio y vanadio.
3. Elementos potencialmente tóxicos, aunque algunos puedan tener algunas funciones en niveles muy bajos: aluminio, arsénico, cadmio, estaño, flúor, litio, mercurio, níquel y plomo.

La dosificación de micronutrientes en nutrición parenteral ha sido bien establecida desde las primeras recomendaciones publicadas por el Nutrition Advisory Group de la American Medical Association (5,6) hasta las actualmente vigentes (4). Sin embargo, en nutrición enteral (NE) las recomendaciones han sido menos específicas. En general, se han adherido a las *Reference Daily Intakes* (RDI) / *Recommended Dietary Allowances* (RDA), publicadas por la actual National Academy of Medicine (antiguo Institute of Medicine, IOM) (7-10). En la Unión Europea, las cantidades máximas y mínimas de micronutrientes que contienen las fórmulas y suplementos enterales, denominados legalmente "alimentos para usos médicos especiales", están reguladas en un reglamento de ámbito supranacional al que nuestro país se halla adherido (11). En la tabla I se presenta un resumen de estos valores.

En general, las fórmulas de NE cumplen con los valores de referencia europeos y desde el punto de vista teórico son totalmente aceptables para NE a largo plazo en la mayoría de pacientes (12). Sin embargo, en ciertas patologías o situaciones específicas podrían requerirse fórmulas con contenidos distintos de micronutrientes. A pesar de todo ello, en los últimos años aún se han reportado deficiencias de algunos micronutrientes en pacientes con NE a largo plazo (13-15) y con ciertas comorbilidades (16,17). Aun así, la investigación en micronutrientes en NE no es muy cuantiosa ni sistemática y la literatura científica referente a ello se presenta dispersa.

El objetivo de esta revisión fue evaluar la literatura científica de la última década para determinar posibles mejoras en micronutrientes para pacientes adultos que reciban NE. Se excluyen de la revisión el yodo por su directa implicación con la función tiroidea y los oligoelementos potencialmente tóxicos, incluido el flúor, que tiene solo implicación en la salud pública como prevención de la caries dental.

VITAMINAS

VITAMINA C

La prevalencia de hipovitaminosis C en los pacientes críticos podría ser muy alta a pesar de recibir ingestas de esta vitamina algo superiores a las recomendadas (>100 mg/día) a través de la dieta enteral o parenteral (17). La combinación de antioxidantes, entre ellos vitamina C, podría reducir la mortalidad y los días de ventilación mecánica, especialmente en los pacientes críticos más graves (18). También se han recomendado altas dosis de vitamina C en pacientes críticos quemados (19,20). Sin embargo, en pacientes quirúrgicos de cirugía mayor de tracto gastrointestinal superior, una fórmula de NE con alto contenido en vitamina C como parte de una combinación de macronutrientes y micronutrientes destinados a la inmunonutrición normalizó los niveles plasmáticos de esta vitamina, pero no resultó en beneficios clínicos (21). No obstante, han presentado buenos resultados fórmulas con alto contenido en vitamina C y otros antioxidantes en úlceras de presión, tanto en pacientes críticos como no críticos (22,23).

VITAMINA D

Un estudio que analizó el contenido de vitamina D de las fórmulas de NE comúnmente usadas en pacientes neurológicos en nuestro país determinó que contenían de media unos 8 mcg/1000 kcal, que se consideró que podía ser insuficiente en algunos casos. Los autores afirman que podrían requerirse unos aportes de al menos 37-50 mcg/día o incluso superiores si existe una deficiencia previa o hay un tratamiento concomitante con corticoides, anticonvulsivantes o antirretrovirales (24).

En pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, el déficit de vitamina D también está ampliamente extendido, especialmente en los pacientes más graves (25), en los que deberían monitorizarse los niveles plasmáticos de esta vitamina (26). En una situación parecida, podrían encontrarse pacientes críticos en NE que también suelen presentar déficit de vitamina D (27).

VITAMINA E

La vitamina E, con propiedades antioxidantes, tendría una consideración parecida a la vitamina C en los pacientes críticos (18,21), en los grandes quemados (19,20) y con úlceras de presión (22,23).

OLIGOELEMENTOS

ZINC

Es el más importante de los oligoelementos, ya que al menos participa como cofactor en más de 300 enzimas humanas (2). Se ha observado un déficit plasmático de zinc, a pesar de apor-

Tabla I. Valores para adultos de las *Dietary Reference Intakes* (RDI) y de las cantidades máximas y mínimas de micronutrientes en las dietas y suplementos enterales según la reglamentación europea

Oligoelemento	RDI*		Por 100 kcal de dieta enteral†	
	Hombre	Mujer	Mínimo	Máximo
Vitaminas				
Vitamina A (mcg)	900	700	35	180
Vitamina D (mcg)	18-70 años: 15 > 70 años: 20	18-70 años: 15 > 70 años: 20	0,5	2,5
Vitamina K (mcg)	120	90	3,5	20
Vitamina C (mg)	90	75	2,25	22
Tiamina (mg)	1,2	1,1	0,06	0,5
Riboflavina (mg)	1,3	1,1	0,08	0,5
Vitamina B6 (mg)	18-50 años: 1,3 > 50 años: 1,7	18-50 años: 1,3 > 50 años: 1,5	0,08	0,5
Niacina (mg)	16	14	0,9	3
Ácido fólico (mcg)	400	400	10	50
Vitamina B12 (mcg)	2,4	2,4	0,07	0,7
Ácido pantoténico (mg)	5	5	0,15	1,5
Biotina (mcg)	30	30	0,75	7,5
Vitamina E (mg)	15	15	0,5	3
Oligoelementos				
Zinc (mg)	11	8	0,5	1,5
Cobre (mcg)	900	900	60	500
Yodo (mcg)	150	150	6,5	35
Selenio (mcg)	55	55	2,5	10
Manganeso (mg)	2,3	1,8	0,05	0,5
Cromo (mg)	18-50 años: 35 > 50 años: 30	18-50 años: 25 > 50 años: 20	1,25	15
Molibdeno (mcg)	45	45	3,5	18
Flúor (mg)	4	3	—	0,2

*Adaptado de las *Dietary Reference Intakes*, Institute of Medicine, USA. Referencias 7-10. †Adaptado de la Directiva Europea 2016/128. Referencia 11.

tes dentro de las recomendaciones, en pacientes con NE que presentan enfermedad de Crohn (28), disfagia de origen neurológico (29,30) y en ancianos frágiles (31), en los que incluso pueden llegarse a desarrollar graves deficiencias (13,16). También hay que tener en cuenta las necesidades aumentadas de zinc en pacientes quemados (20), alcohólicos (32) y con úlceras de presión (22,23).

COBRE

Se ha reportado déficit de cobre especialmente en pacientes con NE por yeyunostomía (14,15), a diferencia de los pacientes con NE por gastrostomía (33). Esto se debe a que la absorción del cobre se efectúa principalmente en el estómago y en el

duodeno (34). También se han reportado deficiencias en ancianos frágiles (31), pacientes con disfagia (29) y alcohólicos (32).

SELENIO

Tiene un importante papel en la protección tisular frente al estrés oxidativo (2). Se ha reportado una tendencia a la disminución de la mortalidad en pacientes críticos con suplementos de selenio (18,35). También se ha propuesto su suplementación en pacientes quemados (20). Se han reportado déficits en ancianos frágiles (31), enfermedad de Crohn (28) y en algunos pacientes con gastrostomías (30,36). También suele incluirse como parte del efecto antioxidante en las fórmulas para úlceras de presión (22,23).

SILICIO Y BORO

Ambos oligoelementos están relacionados con el metabolismo óseo (37,38), aunque pueden ejercer otras funciones biológicas (3). Actualmente no figuran como componentes en las fórmulas de NE ni tienen establecidas cantidades en el reglamento europeo ni en las RDI. Debido a su creciente importancia, algunos autores ya han propuesto una posible ingesta recomendada de estos oligoelementos (39). Parecen especialmente susceptibles al déficit de silicio los pacientes gastrectomizados (40).

FÓRMULAS DE NUTRICIÓN ENTERAL

En la selección de fórmulas de NE, debería de tenerse en cuenta, al margen de los criterios y de la evidencia presentes en cada situación clínica (41), la composición en micronutrientes, especialmente cuando estas fórmulas vayan destinadas a poblaciones en las que el déficit de estos nutrientes tenga especial importancia. También el futuro diseño de nuevas fórmulas debería de tener en cuenta estos aspectos, ya que cada vez se destinan a poblaciones más específicas.

- *Fórmulas para pacientes críticos y críticos quemados.* Deberían elegirse fórmulas con alto contenido en vitaminas C, D y E y en selenio.
- *Fórmulas para ancianos frágiles.* Deberían contener altos niveles de zinc, cobre y, posiblemente también, de selenio.
- *Fórmulas para pacientes neurológicos.* Deberían de contener un alto nivel de vitamina D, especialmente en pacientes tratados con antiepilépticos.
- *Fórmulas para enfermos gastrectomizados o de administración en yeyuno.* Posiblemente deberían de contener alta proporción de cobre para evitar su déficit.
- *Fórmulas para pacientes con úlceras de presión.* Han dado buenos resultados fórmulas con altos niveles de vitaminas C, E y A y oligoelementos zinc, cobre, selenio y manganeso (22). Estas fórmulas también suelen contener altos porcentajes de otros nutrientes como la arginina.
- *Fórmulas destinadas a ser cocinadas.* En los últimos años se ha propuesto la preparación de recetas tipo postres, bebidas o de algunos platos basados o que contienen fórmulas de NE para evitar la monotonía de la toma continuada de estos preparados y mejorar el cumplimiento en su toma. Si la preparación de estas recetas incluye el uso de calor, la biodisponibilidad de ciertos minerales, entre ellos el zinc, disminuye considerablemente (42). Debería evitarse, por tanto, el cocinado de estas recetas con las fórmulas actuales y, a la vez, desarrollar fórmulas específicas para ser cocinadas sin la pérdida de la biodisponibilidad de micronutrientes.

CONCLUSIONES

A pesar de que las fórmulas de nutrición enteral actuales cumplen con las recomendaciones en su contenido de micronutrientes,

aún existe margen para mejorarlas cualitativa y cuantitativamente. En poblaciones especiales como pacientes críticos, quemados, neurológicos, ancianos frágiles, con úlceras de presión, con enfermedades de Crohn y pacientes gastrectomizados o con yeyunotomía de alimentación deberían seleccionarse fórmulas enterales actuales con alto contenido en micronutrientes específicos en cada caso. Simultáneamente, parece que hay posibilidades de desarrollo de fórmulas más específicas con micronutrientes más adaptados para estos casos y, adicionalmente, para el caso de fórmulas destinadas a ser cocinadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(5):548-62.
2. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. Geneva, 2004.
3. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). International Atomic Energy Agency. Trace elements in human nutrition and health. Geneva, 1996. p. 343.
4. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27(4):440-91.
5. Multivitamin preparations for parenteral use. A statement by the Nutrition Advisory Group. American Medical Association Department of Foods and Nutrition, 1975. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1979;3(4):258-62.
6. AMA Department of Foods and Nutrition. Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. A statement by an expert panel. *JAMA* 1979;241(19):2051-4.
7. Institute of Medicine (U.S.). Panel on Micronutrients. DRI : dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc: a report of the Panel on Micronutrients... and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001. xxii, pp. 773.
8. Institute of Medicine (U.S.). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes: for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, D.C.: National Academy Press; 1997. xv, pp. 432.
9. Institute of Medicine (U.S.). Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids: a report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000. xx, pp. 506.
10. Ross AC; on behalf of the Institute of Medicine (U. S.). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes: calcium, vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011. xv, 536, pp. 1115.
11. Reglamento delegado (UE) 2016/128 de la Comisión de 25 de septiembre de 2015 que complementa el Reglamento (UE) no. 609/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a los requisitos específicos de composición e información aplicables a los alimentos para usos médicos especiales 2016/128. *Diario Oficial de la Unión Europea. L 25/30-L 25/43* (2015).
12. Iacone R, Scanzano C, Santarpia L, D'Isanto A, Contaldo F, Pisanisi F. Micronutrient content in enteral nutrition formulas: comparison with the dietary reference values for healthy populations. *Nutr J* 2016;15:30.
13. Inzinger M, Kranke B, Binder B. Acquired zinc deficiency due to long-term tube feeding. *Eur J Dermatol* 2011;21(4):633-4.
14. Nishiwaki S, Iwashita M, Goto N, Hayashi M, Takada J, Asano T, et al. Pre-dominant copper deficiency during prolonged enteral nutrition through a jejunostomy tube compared to that through a gastrostomy tube. *Clin Nutr* 2011;30(5):585-9.

15. Beck JA, Glick N. Copper deficiency anemia and neutropenia in a jejunostomy-fed patient. *PM R* 2009;1(9):887-8.
16. Changela A, Javaiya H, Changela K, Davanos E, Rickenbach K. Acrodermatitis enteropathica during adequate enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(2):235-7.
17. Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, Chambers S, Mehrtens J, Shaw GM. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care* 2017;21(1):300.
18. Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, Murch L, Heyland DK. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16(2):R66.
19. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr* 2013;32(4):497-502.
20. Hall KL, Shahrokhi S, Jeschke MG. Enteral nutrition support in burn care: a prospective double-blind randomised controlled study. *Nutrients* 2012;4(11):1554-65.
21. Sodergren MH, Jethwa P, Kumar S, Duncan HD, Johns T, Pearce CB. Immunonutrition in patients undergoing major upper gastrointestinal surgery: a prospective double-blind randomised controlled study. *Scand J Surg* 2010;99(3):153-61.
22. Cereda E, Neyens JCL, Caccialanza R, Rondanelli M, Schols J. Efficacy of a Disease-Specific Nutritional Support for Pressure Ulcer Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging* 2017;21(6):655-61.
23. Theilla M, Schwartz B, Zimra Y, Shapiro H, Anbar R, Rabizadeh E, et al. Enteral n-3 fatty acids and micronutrients enhance percentage of positive neutrophil and lymphocyte adhesion molecules: a potential mediator of pressure ulcer healing in critically ill patients. *Br J Nutr* 2012;107(7):1056-61.
24. Botella Romero F, Alfaro Martínez JJ, Luna López V, Galicia Martín I; Grupo de Trabajo sobre Calcio y Vitamina D. Enteral nutrition in neurological patients: is there enough vitamin D content in commonly used formulas? *Nutr Hosp* 2012;27(2):341-8.
25. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(3):308-16.
26. Forbes A, Escher J, Hebuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017;36(2):321-47.
27. Dickerson RN, Berry SC, Ziebarth JD, Swanson JM, Maish GO, 3rd, Minard G, et al. Dose-response effect of ergocalciferol therapy on serum 25-hydroxyvitamin D concentration during critical illness. *Nutrition* 2015;31(10):1219-23.
28. Johtatsu T, Andoh A, Kurihara M, Iwakawa H, Tsujikawa T, Kashiwagi A, et al. Serum concentrations of trace elements in patients with Crohn's disease receiving enteral nutrition. *J Clin Biochem Nutr* 2007;41(3):197-201.
29. Obara H, Tomite Y, Doi M. Serum trace elements in tube-fed neurological dysphagia patients correlate with nutritional indices but do not correlate with trace element intakes: case of patients receiving enough trace elements intake. *Clin Nutr* 2008;27(4):587-93.
30. Santos CA, Fonseca J, Carolino E, Guerreiro AS. Serum trace elements in dysphagic gastrostomy candidates before endoscopic gastrostomy for long term enteral feeding. *Clin Nutr* 2016;35(3):718-23.
31. Leibovitz A, Lubart E, Wainstein J, Dror Y, Segal R. Serum trace elements in elderly frail patients with oropharyngeal dysphagia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2009;55(5):407-11.
32. Ordak M, Bulska E, Jablonka-Salach K, Luciuk A, Maj-Zurawska M, Matsumoto H, et al. Effect of Disturbances of Zinc and Copper on the Physical and Mental Health Status of Patients with Alcohol Dependence. *Biol Trace Elem Res* 2017. DOI: 10.1007/s12011-017-1113-0 [Epub ahead of print].
33. Santos CA, Fonseca J, Carolino E, Lopes T, Sousa Guerreiro A. Evolución del cobre sérico en pacientes sometidos a gastrostomía endoscópica para nutrición enteral a largo plazo. *Nutr Hosp* 2016;33(2):203-9.
34. O'Donnell KB, Simmons M. Early-onset copper deficiency following Roux-en-Y gastric bypass. *Nutr Clin Pract* 2011;26(1):66-9.
35. Collier BR, Giladi A, Dossett LA, Dyer L, Fleming SB, Cotton BA. Impact of high-dose antioxidants on outcomes in acutely injured patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32(4):384-8.
36. Santos CA, Fonseca J, Carolino E, Lopes T, Guerreiro AS. Selenium in Dysphagic Patients Who Underwent Endoscopic Gastrostomy for Long Term Enteral Feeding. *Nutr Hosp* 2015;32(6):2725-33.
37. Macdonald HM, Hardcastle AC, Jugdaohsingh R, Fraser WD, Reid DM, Powell JJ. Dietary silicon interacts with oestrogen to influence bone health: evidence from the Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study. *Bone* 2012;50(3):681-7.
38. Scorei R, Mitrut P, Petrisor I, Scorei I. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the effect of calcium fructoborate on systemic inflammation and dyslipidemia markers for middle-aged people with primary osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res* 2011;144(1-3):253-63.
39. Nielsen FH. Should bioactive trace elements not recognized as essential, but with beneficial health effects, have intake recommendations. *J Trace Elem Med Biol* 2014;28(4):406-8.
40. Tatara MR, Krupski W, Szpetnar M, Dabrowski A, Bury P, Szabelska A, et al. Effects of total gastrectomy on plasma silicon and amino acid concentrations in men. *Exp Biol Med (Maywood)* 2015;240(12):1557-63.
41. Brown B, Roehl K, Betz M. Enteral nutrition formula selection: current evidence and implications for practice. *Nutr Clin Pract* 2015;30(1):72-85.
42. Galan MG, Drago SR. Food matrix and cooking process affect mineral bioaccessibility of enteral nutrition formulas. *J Sci Food Agric* 2014;94(3):515-21.