성인에서 정맥영양요법을 시행하는 환자에서 미량원소 공급의 임상적인 고려사항

박 준 범

충남대학교 의학전문대학원 충남대학교병원 외과학교실

Trace-Element: Clinical Consideration in Patients with Parental Nutritional Support

Junbeom Park, M.D.

Department of Surgery, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Trace-elements play an important role in human metabolism. Often overlooked by clinicians, they are mandatory to supply for the patient with parenteral nutrition. When it is deficient or excessive, inadequate provision of trace elements can lead to serious complication. The nutrition provider should monitor deficiency and toxicity of each trace element carefully. In Korea, five trace elements (Zinc, Copper, Manganese, Chromium, and Selenium) are commercially available. However, according to the up to date recommendation, their dosages are not adequate for patients with long term parenteral nutrition. In this review, I considered the adequate dosage of each trace element under specific conditions, and provided a guideline for monitoring of trace elements. (*Surg Metab Nutr* 2015;6:1-6)

Key Words: Trace Element, Parenteral Nutrition, Deficiency, Toxicity

서 론

정맥영양요법(PN, Parenteral Nutrition)은 위장관을 통한 영양공급을 받지 못하는 환자에게 정맥을 통해 필요한 영양을 공급하는 방법이다. 이러한 정맥영양요법을 받는 환자에서 필요한 영양소는 칼로리 공급에 필요한 주요 영양소 외에도 여러 대사작용에 관련되어 결핍이나 과량투여에 의한 독성으로 심각한 합병증을 초래할 수 있는 미량원소의 공급도 또한 매우 중요하다.[1] 특히 경구로 섭취 하는 경우 대부분 용량 의존적으로 흡수를 통한 항상성 기전을 유지하게 되어 과량투여에 대한 독성이 거의 나타나지 않는 반면 정맥으로 투여하게 되는

경우 과량 투여에 의한 독성이 문제가 될 수 있다.[2]

그러나 이러한 미량원소의 적정 공급량은 정확히 정립되지 않은 상태이고 지금도 권장 공급량은 지속적으로 변화되고 있는 상태이다. 또한 각 개인의 필요량 또한 개인별 상태에 따른 다양성이 존재하므로 정확히 평가하기 힘들어 미량원소의 적정 공급량을 가늠하기 힘든 실정이다.[3]

따라서 이 종설에서는 현재 우리나라에서 시판되어 사용이 가능한 정맥영양용 미량원소 아연(Zn, Zinc), 구리(Cu, Copper), 망간(Mn, Manganese), 크롬(Cr, Chromium), 셀레늄(Se, Selenium) 각각에 따른 적정 용량과 미량원소의 공급에 있어 각 임상적 상황에 따른 고려사항, 그리고 모니터링에 대해 고찰해 보고자 한다.

Received November 16, 2014. Accepted January 29, 2015.

Correspondence to: Junbeom Park, Department of Surgery, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-280-7175, Fax: +82-42-257-8024
E-mail: jbpark@cnuh.co.kr

본 론

1. 적정 용량

1) 권장용량의 변화

미량원소는 1960년대 정맥영양요법이 도입 된지 얼마 되지 않아 중요성이 바로 대두 되었다. 1978년 처음 이 주요 미세원소에 대한 가이드 라인이 나오기 시작했고 FDA 승인 이후 여러 복합 제형이 등장하게 되었다.[2,3] 처음 FDA 승인 이후 많은 연구 및 학회에서 적정 용량에 대한 고찰을 시작했고, 지속적인 적정용량의 변화에 대한 권고가 있었으나, 아직 FDA의 새로운 승인은 이루어지지 않고 있어, 시판되는 복합 제형들의 함량은 최신의 권장용량과 차이가 있는 실정이다(Table 1).[3]

우리나라에서 시판되는 복합 제형의 경우 역시 최근의 권장용량과 차이가 있고, 셀레늄의 경우 그 중요성이 지속적으로 강조되어 왔으나 우리나라의 경우 보험인정을 받지 못하는 제한점이 있어 새로운 복합 제형의 개발 및 적절한 적용, 또한 새로운 건강보험의 적용이 필요한 상태이다(Table 2).[4]

2) 미량원소의 적정공급량에 대한 고려사항

각 미량원소는 여러 다양한 경로를 통해 우리 몸의 대사작용에 관여하는 것으로 알려져 있다(Table 3).[3] 이러한 미량원소는 환자의 다양한 상태에 따라 적정용량이 차이가 있는데, 우선

미량원소 각각의 경우에 대해 살펴보면,

① 아연

아연은 현재 시판되는 거의 모든 제품에 포함되고 있는데 하루 3~4 mg의 공급을 권고하고 있다.[5] 장피누공이나 설사, 장관배액등, 위장관액의 소실이 심한 경우에는 소실되는 용액 1 L당 12~17 mg 정도의 추가적인 공급을 권고하고 있다.[6,7] 또한 심한 화상환자의 경우도 화상부위를 통한 소실이 커지므로 많은 양의 추가적인 공급이 필요하다.[8]

② 셀레늄

셀레늄 공급의 중요성은 많은 연구에서 보고하고 있으며, 미량원소의 공급에서 반드시 고려해야 되는 요소이다.[9] 권고량은 연구마다 다양하게 제시하고 있는데, 최근 ASPEN position paper에서는 그 동안 권장 공급량을 제공했던 환자들도 혈청 농도가 적게 측정되는 연구결과를 근거로 기존의 권고용량에서 60~100 mcg/d로 용량을 증가하도록 권고하고 있다.[3] 특히 중환자나 패혈증환자 그리고 심한 화상의 경우 단기간 고용량의 셀레늄이 도움이 된다는 연구결과도 있으나 아직 논란의 여지는 있는 상태이다.[10-12] 그러나 많은 복합제제에서 셀레늄이 빠져있으며 우리나라 제품의 경우 보험 인정이 되는 제품은 셀레늄이 빠져있고, 비보험 복합 제제나 단독제제(이 또한 비보험이다.)로 나와있다.

Table 1. Historical changes in recommendations for parenteral trace elements for adults

Published guidelines	Zinc, mg	Copper, mg	Manganese, mcg	Chromium, mcg	Selenium, mcg
1979 NAG-AMA	2.5~4	0.5~1.5	150~800	10~15	-
1984 AMA; NY Ac Med	2.5~4	0.3~0.5	400~800	10~20	50~60
1994 9 th ed Mod Nutr H-D	2.5~4	0.3~0.5	60~100	10~15	40~80
1998 A.S.P.E.N and 2004 A.S.P.E.N	2.5~5	0.3~0.5	60~100	10~15	20~60
2012 A.S.P.E.N Position Paper	2.5~5	0.3~0.5	55	Omit or <1	60~100

AMA = American Medical Association; A.S.P.E.N. = American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; Mod Nutr H-D = Modern Nutrition in Health & Disease; NAG-AMA = Nutrition Advisory Group of the American Medical Association; NY Ac Med = New York Academy of Medicine.

Table 2. Commercial multi-trace element products in Korea

	Zinc, mg	Copper, mg	Chromium, mcg	Manganese, mg	Selenium, mcg	Note
Multi-trace elements product (supplemental dosage/ml)						
Furtman, Mineall, Trayman, Tracemin	5	1	10	0.5	-	Within insurance coverage
Multiblue5	1	0.4	4	0.1	20	Out of insurance coverage
Single trace element products (supplemental dosage/ml)						
Zincure	1	-	-	-	-	Out of insurance coverage
Selecure	-	-	-	-	40	
Selenase	-	-	-	-	50	

Reproduced from J Korean Soc Parenter Enter Nutr Vol. 5, No. 3, 2013.

Table 3. Brief function of trace element

Trace element	Function
Selenium	Incorporated at the active site of glutathione peroxidase, an enzyme that catalyzes the breakdown of hydroperoxides and has metabolic interrelationships with vitamin E, an antioxidant
Zinc	Essential nutrient participating in multiple metalloenzyme involving zinc in most central metabolic pathway, including metabolism of protein, fat, and carbohydrate; DNA binding; gene regulation; transcription of DNA to RNA; synthesis of heme, long-chain fatty acid, and prostaglandins; cholesterol transport; stabilization of cell membrane lipid; sexual maturation and reproduction; and immune function
Copper	Incorporated into metalloenzymes that are involved with connective tissue formation; metabolism of iron (ceruloplasmin), cholesterol, and glucose; myelin synthesis; conversion of dopamine to norepinephrine in the brain, serotonin synthesis, melanin pigment formation; and antioxidant participating in the immune system
Manganese	Incorporated into metalloenzymes involved with energy release, fatty acid and cholesterol synthesis, and release of lipids from the liver
Chromium	Enhance the ability of insulin to bind to insulin receptors on the cell surface and thereby participates in metabolism of carbohydrate, protein, and fat

Reproduced from Appendix I of 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. Nut Clin Pract 2012;27:440-91.

③ 망간

망간은 정확히 규명되지는 않았으나 신경학적 독성이 있을 것으로 추정되고 있다. 한 MRI 연구에서는 과망간혈증을 보이는 환자의 기저핵(basal ganglia)에서 고신호강도가 보이는 것을 보고하고 있고,[13] 한 동물 실험에서는 astrocyte에서 망간에 의해 유도된 미토콘드리아 기능부전과 glutamine/glutamate cycling의 변화가 관찰되었다.[14] 또한 소수이지만 과망간혈증을 보이는 환자에서 파킨슨 증후군이나, 착란(Confusion), 과민성(Irritability), 발작(Seizure) 등도 관찰되었으나 직접적인 연관성이 규명되지는 않았다.[13] 이 망간의 경우 간부전이나 신부전으로 사망한 환자에서 시행한 한 부검연구에도 간이나 신장에서 축적되는 것 또한 관찰되므로 담즙정체를 보이는 환자나 신부전이 있는 환자에서는 특별한 주의를 요하며 공급을 제한할 필요가 있을 것으로 보인다.[15]

④ 구리

구리의 경우도 앞서 언급한 한 부검연구에서 간부전으로 사망한 환자에서 간과 신장의 조직에 많이 침착된 것을 보여주고 있다.[15,16] 구리의 독성은 월슨씨 병을 통해 잘 알려져 있는데 이 경우 각 장기 조직에 축적된 구리로 인해 여러 신경학적 증상을 비롯해 간독성 신독성등이 나타난다.[16] 현재 우리나라에서 시판되는 복합 제형의 미량원소 제제에서도 1 mg 정도 공급하게 되는데, 최근의 ASPEN position paper에 의하면 구리 공급을 0.3~0.5 mg으로 낮추도록 권고하고 있으며, 담즙정체나 간부전이 있는 환자에서는 구리를 제한 해야 한다.[3] 통상 하루 구리의 요구량은 0.3 mg 정도이며, 심한 위장관액 소실이 있는 경우는 0.4~0.5 mg 담즙정체가 있는 경우는 0.15 mg 정도로 감량해야 한다.[17] 또한 장기간 정맥영양을

시행하는 경우도 이로 인한 간 부전으로 구리의 축적이 일어날 수 있어 유의해야 한다.[15,17,18] 또 위 수술을 시행한 환자나 화상환자의 경우 구리의 결핍이 보고 되므로 이러한 경우에는 구리의 공급을 고려해야 한다.[8,19]

⑤ 크롬

크롬은 인슐린이 인슐린 수용체에 결합하는 것을 촉진시키는 보조인자로 작용하여 이 원소의 결핍이 발생하면 포도당 불내성(Glucose intolerance)이 발생하는 것으로 알려져 있다.[20] 현재 상품으로 나와있는 복합 제형에서도 이 크롬을 포함하고 있는데, 한 연구에 따르면 성인이 정상적인 식사에서 공급받는 크롬의 양이 0.4~0.9 mcg/d로 복합 제형에 들어있는 10~15 mcg/d보다 10분의 1정도 수준이다.[20] 또한 미량원소의 오염에 관한 한 연구에 의하면 2 L의 PN에 오염에 의해 들어가는 크롬의 양이 대략 15 mcg으로 보고하고 있어,[21] 오염에 의해 필요량이상이 들어가는 경우가 많은 것으로 보인다. 따라서 ASPEN position paper에서는 크롬의 공급을 제외하는 것을 권고 하고 있다. 그러나 크롬의 공급이 제한되어 크롬이 부족한 경우 포도당 불내성이 발생하게 되고, 화상이나 외상환자, 그리고 단장증후군 환자에서는 크롬의 결핍이 발생하는 경우가 많아 이러한 환자의 경우 각별한 주의가 필요하다.[20] 특히 최근 시판되어 적용되는 일체형 총정맥영양(TPN, Totally Parenteral Nutrition)제제의 경우 오염도가 매우 낮아 크롬 공급이 부족할 수도 있어 이러한 경우 적절한 모니터링이 필요하다.

3) 특정 상태에 따른 용량결정

환자의 상태에 따른 고려는 매우 중요하다. 특히 이러한 요소들의 배설 및 대사에 관련되는 간질환 환자들이나 신장질환

환자들의 경우는 특히 더 그러하다.

① 신부전 환자에서의 미량원소

신부전 환자의 경우 미량의 원소의 변화는 1) 신기능의 이상에 의한 배설감소나 과도한 배설 2) 투석액이나 수액의 오염 3) 투석을 통한 과도한 소실 등으로 유발되는 것으로 생각되나 이외의 다른 인자들을 비롯한 여러 원인에 의해 더욱 예측이 어렵다. 셀레늄의 경우 혈청의 농도가 투석환자에서 감소되는 것을 보고하는 연구가 있고 정상을 보고하는 연구의 경우에도 심장에서의 셀레늄 결핍을 보인다는 연구결과가 있어 투석환자에서의 셀레늄 공급은 필요한 것으로 보인다.[22,23] 크롬은 대부분의 연구에서 정상보다 높은 혈중농도를 보이는데 원인은 주로 앞에서 언급한 정상적인 경우와 마찬가지로 수액의 오염 및 투석환자들의 경우 투석액의 오염에 의해 높은 혈중 농

도를 보이는 것으로 생각되어 크롬의 공급은 제한하는 것이 좋을 것이다.[24] 아연의 경우 투석으로 인해 주로 낮은 혈중 농도를 보이며 이로 인한 증상을 보고하는 연구도 있어 총정맥영양시 첨가를 고려해야 할 것이다.[25]

② 간부전 환자에서의 미량원소

만성 간질환 환자와 미량원소의 관계가 정확히 정립되지는 않았으나 한 연구에서 만성 간질환이 있는 환자의 혈청내 아연과 셀레늄의 농도가 저하되어 있는 것이 확인되고 있어 만성 간질환 환자에서 아연과 셀레늄의 공급은 고려되어야 할 것으로 보인다.[26] 크롬, 망간, 구리의 경우 부검연구에 의해 장기간 총정맥영양을 시행한 환자에서 간조직 및 신장조직에 침착되는 것이 확인되고 간기능 저하나 담즙정체를 보이는 경우 구리의 침착이 심해지는 것이 확인되므로 만성 간질환이 있는 경

Table 4. Detecting trace element deficiency and toxicity

Element	Pts of higher risk	Physical signs & symptoms	Clinical sign & symptoms
Zn	Deficiency Severely malnourished, high GI losses, thiazide diuretic users	Dermatitis, alopecia, stomatitis, glossitis, perioral ulcers, periungual lesions, poor wound healing, under-development, dysgeusia, hypogeusia, poor night vision	Anorexia delayed sexual maturation, poor immunity
	Toxicity	Nausea, dizziness	Impaired neutrophil & lymphocyte function, copper deficiency, urinary tract infection
Cu	Deficiency Short bowel syndrome, high GI losses, post-gastrectomy, small bowel resection or gastric bypass surgery, burns, on large doses of oral Zn, regular antacid use, Menkes disease	Foot numbness, gait difficulty, hair hypopigmentation, kinky hair, general weakness	Leukopenia, hypochromic and normocytic or microcytic anemia
	Toxicity Cholestasis, hepatic failure	Metallic taste, jaundice	Nausea, vomiting, epigastric pain, headache, dizziness, weakness, diarrhea, tachycardia, elevated ALP, ALT, AST & Bil
Mn	Deficiency	Weight loss, transient dermatitis	
	Toxicity Cholestasis, hepatic failure	Parkinson's like signs and symptoms	Iron deficiency anemia, hallucinations, elevated ALP, AST, ALT and Bil
Cr	Deficiency Elderly, athletes, pregnant women, long term PN without Cr supplementation		Glucose intolerance, hyperlipidemia, neuropathy, rare encephalopathy
	Toxicity Poor renal function	Neuropathy	
Se	Deficiency Long-term PN dependence, alcoholism, burns	Whitened nail bed, hair and skin pigmentation loss, muscle tenderness, under-development	Cardiomyopathy, skeletal muscle myopathy, macrocytic anemia, Keshan Disease
	Toxicity	Hair loss, brittle nails, skin changes, tooth decay, garlic breath odor, metallic taste	Neurogenic abnormalities, mood changes

Zn = Zinc; Cu = Copper; Mn = Manganese; Cr = Chromium; Se = Selenium; Pts = patients; Bil = bilirubin.

Reproduced from Carol RP. Trace element supplementation and monitoring in the adult patient on parenteral nutrition. Pract Gastroenterol 2014;(129):27-38.

우 이 원소의 공급은 제한해야 한다.[15]

2. 모니터링

미량원소는 투여하지 않으면 결핍증상을 유발하게 되며, 반대의 경우 의도치 않은 독성을 야기할 수도 있다. 특히 심한 영양 불균형이 있는 환자나 장관에서의 소실이 심한 경우, 그리고 장기간 가정에서 총정맥영양을 하는 경우 모니터링이 매우 중요하다. 모니터링은 각 원소의 독성과 결핍에 대한 임상 증상/징후 및 실험실 측정결과를 이용해서 시행된다.

1) 임상증상/징후

미량원소의 결핍이나 독성의 임상증상은 다른 임상상태와 혼재되어 전형적으로 보여지는 경우는 많지 않다. 따라서 고위험군 환자에서 주의를 가지고 세심한 관찰을 시행해야 한다 (Table 4).[27] 결핍이나 독성이 의심되는 경우는 실험실 검사를 시행해야 한다.

2) 실험실 검사

실험실 검사는 검체의 수집에도 상당한 숙련이 필요하며, 워낙 미량이라 오염에도 취약하다. 또한 비용적인 부담도 있어 자주 할 수 있는 검사도 아니다. 게다가 정확한 환자의 조직에서의 미량 원소의 농도를 반영하기에도 제한적이다. 구리의 경우 심한 결핍상태에서는 혈청의 구리레벨이나 ceruloplasmin 같은 경우 좋은 지표가 된다. 그러나 심하지 않거나 염증상태, 또는 임신이나 기타 다른 컨디션에서는 영향을 받을 수 있는 제약이 있다.[17] 망간은 전혈망간이 실제적으로 많이 쓰이며, erythrocyte 망간 또한 좋은 지표가 될 수 있으나 임상에서 쓰기에는 비용 등의 제한점이 있다.[28,29] 아연도 혈청레벨은 심한 결핍이 있기 전까지는 정상 레벨로 유지되기 때문에 사전에 알기에는 제약이 있고,[30] 철도 혈청 ferritin이 좋은 지표자가 되지만, 급성 염증기때 증가하게 된다. 이때는 transferrin이 도움이 될 수 있다.[31] 크롬의 경우도 너무 극소량에 오염도 잘

되고 염증 있을 때 감소하므로 정확한 지표가 되지는 못하며 오히려 투여후 포도당 불내성이 호전되는 양상으로 알 수 있다 (Table 5).[20] 따라서 임상적 실험실 검사에 의존하지 말고 환자의 전반적인 임상상(실험실검사, 임상적 징후, 아연 보충이 필요한 질환 요인들)을 함께 파악해서 치료계획을 세워야 한다.

3) 가이드라인

환자의 미량원소의 상태를 파악하기는 사실 어렵다. 따라서 정기적으로 계획된 모니터링을 하는 것은 중요하다. 다음은 정맥영양을 시행하는 성인에서 모니터링 하는 권고사항이다 (Table 6).[32]

결 론

미량원소의 투여는 영양공급을 시행할 때 반드시 고려해야 하는 주요 영양 요소이다. 그러나 정맥으로만 영양을 공급하는 환자의 경우 적절한 모니터링이 시행되지 않으면 결핍이나 독성에 의한 심각한 합병증이 초래될 수도 있다. 또한 각 개인적인 다양성이 존재하므로 환자의 상태를 고려해서 각 상황에 맞춰 유의해서 투여해야 하며, 세심한 모니터링이 중요하다. 이러한 영양공급을 담당하는 외과의사(특히 집중영양지원팀)의 경우 환자의 각 상태에 대한 정확한 평가 및 각 미량원소에 대한 최신지견을 반드시 습득해서 나타낼 수 있는 결핍이나 부작용

Table 5. Trace element: laboratory test (inflammation effect on Lab value)

Zinc	Plasma Zn; negative acute phase reactant
Copper	Serum Cu/ceruloplasmin; positive acute phase reactant
Manganese	Whole blood Mn (erythrocyte Mn); negative acute phase reactant
Chromium	Plasma Cr; negative acute phase reactant
Selenium	Plasma Se; negative acute phase reactant
Iron	Serum Ferritin; positive acute phase reactant → s-transferrin

Zn = Zinc; Cu = Copper; Mn = Manganese; Cr = Chromium; Se = Selenium.

Table 6. Suggestions for trace element monitoring for patients using PN

Selenium	Watch for signs of deficiency every 1~3 months. Check serum Se if deficiency suspected or symptoms are present.
Zinc	Watch for signs of deficiency every 1~3 months.
Copper	If PN does not contain Cu, watch for deficiency symptoms monthly. Check serum Cu every 6 month if standard multi-TE products is used in patients with cholestasis or liver dysfunction or if deficiency is suspected.
Manganese	If standard multi-TE products are used, watch for sign of Mn toxicity every 1~3 months. Check whole-blood Mn if symptoms of toxicity are present, or every 3~4 months, or monthly for patients with significant cholestasis.
Chromium	If providing standard multi-TE products on the daily basis, consider checking serum Cr every 6 months in patients with renal insufficiency.
Iron	Monitor serum ferritin and iron studies every 3 months

Se = Selenium; Zn = Zinc; Cu = Copper; Mn = Manganese; Cr = Chromium; PN = parenteral nutrition; TE = trace element. Reproduced from Fessler TA. Trace elements in parenteral nutrition: a practical guide for dosage and monitoring for adult patients. Nutr Clin Pract 2013;28:722-9.

에 대해 예방 및 적절한 대비가 있어야 환자에 최적의 영양치료를 시행할 수 있다. 또한 환자 상태에 대한 파악에 있어 유용한 생체 지표에 대한 연구 또한 관심을 가져야 할 것이다.

REFERENCES

1. Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:548-62.
2. Buchman AL, Howard LJ, Guenter P, Nishikawa RA, Compher CW, Tappenden KA. Micronutrients in parenteral nutrition: too little or too much? The past, present, and recommendations for the future. *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S1-6.
3. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al: Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi-Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27:440-91.
4. Choi S. Practical considerations in trace element supplementation via adult parenteral nutrition. *J Korean Soc Parenter Enter Nutr* 2013;5:102-9.
5. Jeejeebhoy K. Zinc: an essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S7-12.
6. Buchman AL, Neely M, Grossie VB Jr, Truong L, Lykissa E, Ahn C. Organ heavy-metal accumulation during parenteral nutrition is associated with pathologic abnormalities in rats. *Nutrition* 2001;17:600-6.
7. Wolman SL, Anderson GH, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 1979;76:458-67.
8. Berger MM, Cavadini C, Bart A, Mansourian R, Guinchard S, Bartholdi I, et al. Cutaneous copper and zinc losses in burns. *Burns* 1992;18:373-80.
9. Shenkin A. Selenium in intravenous nutrition. *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S61-9.
10. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:118-26.
11. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, et al: Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial Trials Group. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011;342:d1542.
12. Berger MM, Binnert C, Chiolerio RL, Taylor W, Raffoul W, Cayeux MC, et al. Trace element supplementation after major burns increases burned skin trace element concentrations and modulates local protein metabolism but not whole-body substrate metabolism. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1301-6.
13. Dickerson RN. Manganese intoxication and parenteral nutrition. *Nutrition* 2001;17:689-93.
14. Hardy IJ, Gillanders L, Hardy G. Is manganese an essential supplement for parenteral nutrition? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:289-96.
15. Howard L, Ashley C, Lyon D, Shenkin A. Autopsy tissue trace elements in 8 long-term parenteral nutrition patients who received the current U.S. Food and Drug Administration formulation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:388-96.
16. Mason KE. A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. *J Nutr* 1979;109:1979-2066.
17. Shike M, Roulet M, Kurian R, Whitwell J, Stewart S, Jeejeebhoy KN. Copper metabolism and requirements in total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1981;81:290-7.
18. Blaszyk H, Wild PJ, Oliveira A, Kelly DG, Burgart LJ. Hepatic copper in patients receiving long-term total parenteral nutrition. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:318-20.
19. Gletsu-Miller N, Broderius M, Frediani JK, Zhao VM, Griffith DP, Davis SS Jr, et al. Incidence and prevalence of copper deficiency following roux-en-y gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:328-35.
20. Moukarzel A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much? *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S18-28.
21. Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette RJ, Marriage BJ, Yatscoff RW, Gramlich LM. Trace element contamination of total parenteral nutrition. 1. Contribution of component solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:222-7.
22. Leung A, Henderson IS, Fell G, Halls DJ, Kennedy AC. Selenium deficiency in chronic urimia and dialysis. *Proc EDTA-ERA* 1985;22:1134-8.
23. Gallieni M, Pietra R, Canavese C, Decostanzi E, Padovese Paola, Cozzolino M, et al. Trace elements in serum and tissues of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:530.
24. Henderson IS, Leung A, Halls DJ, Fell G, Dobbie JW, Kennedy AC. Hyperchromiumaemia in chronic dialysis patients. *Proc EDTA-ERA* 1985;22:270-5.
25. Mahajan SK, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD. Zinc deficiency: a reversible complication of uremia. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1177-83.
26. Loguercio C, De Girolamo V, Federico A, Feng SL, Crafa E, Cataldi V, et al. Relationship of blood trace elements to liver damage, nutritional status, and oxidative stress in chronic nonalcoholic liver disease. *Biol Trace Elem Res* 2001;81:245-54.
27. Carol RP. Trace element supplementation and monitoring in the adult patient on parenteral nutrition. *Pract Gastroenterol* 2014;(129):27-38.
28. Hardy G. Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S29-35.
29. Takagi Y, Okada A, Sando K, Wasa M, Yoshida H, Hirabuki N. On-off study of manganese administration to adult patients undergoing home parenteral nutrition: new indices of in vivo manganese level. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:87-92.
30. Takagi Y, Okada A, Itakura T, Kawashima Y. Clinical studies on zinc metabolism during total parenteral nutrition as related to zinc deficiency. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10:195-202.
31. Forbes A. Iron and parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S47-54.
32. Fessler TA. Trace elements in parenteral nutrition: a practical guide for dosage and monitoring for adult patients. *Nutr Clin Pract* 2013;28:722-9.