

· 指南解读 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210127.0905.002.html\(2021-01-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210127.0905.002.html(2021-01-27))

2020 年澳洲新生儿肠外营养标准化配方指南更新要点解读

邵天伟¹, 唐仕芳¹, 陈 龙², 杨炜博¹, 张娅琴¹, 史 源², 马 娟^{1△}

(1. 重庆北部宽仁医院儿科 401121; 2. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊疗中心/
儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室 400014)

[摘要] 2014 年澳大利亚新生儿肠外营养(PN)标准化配方共识指南在应用中仍存在问题, 共识组于 2020 年回顾最新研究数据将配方进一步优化并再次更新发表。本文旨在介绍 2020 年出版的最新指南, 强调其更新要点, 以帮助中国新生儿科医生了解最新 PN 标准化配方指南内容, 包括尽早应用的建议, 液体量、热量、三大营养素、电解质的最新推荐量。通过学习 2020 版指南的更新, 可优化临床对新生儿尤其是早产儿的营养管理。

[关键词] 胃肠外营养; 婴儿, 新生儿, 疾病; 标准化; 营养; 指南; 更新

[中图分类号] R153.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)13-2161-04

Interpretation of updated points in Guidelines for Australasian Standardized Neonatal Parenteral Nutrition Formulations in 2020

SHAO Tianwei¹, TANG Shifang¹, CHEN Long², YANG Weibo¹,
ZHANG Yaqin¹, SHI Yuan², MA Juan^{1△}

(1. Department of Pediatrics, Chongqing North Kuanren Hospital, Chongqing 401121, China; 2. Department of Neonatology, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] The problems still exist in the application of the Australian Standardized Formulations Consensus Guideline for Neonatal Parenteral Nutrition(PN) in 2014. The consensus group optimized the formulations by retrospectively the latest study data and the updated formulations were issued again. This article aims to introduce the updated guidelines published in 2020 in order to help the Chinese neonatologists to understand the contents of the latest PN standardized formulations guideline, including the suggestion of application as soon as possible, latest recommended amount of liquid, heat, three nutrients and electrolytes. The nutrition management of newborns in clinic, especially premature infants, can be optimized by learning the updated guidelines in 2020.

[Key words] parenteral nutrition; infant, newborn, diseases; standardized; nutrition; guideline; up dates

新生儿肠外营养(PN)支持技术在国内外危重新生儿及早产儿治疗中具有重要作用。但 PN 支持相关问题仍具挑战性, 如中心静脉导管相关败血症、血栓、肝病、骨病和代谢紊乱等。2014 年澳大利亚新生儿重症监护室多学科 PN 共识小组针对澳洲不同地区静脉营养处方多, 配方不统一、影响安全等情况, 制订指南将 PN 配方标准化。标准化 PN 方案在促进新生儿体重增加和减少营养缺乏方面更具优势^[1]。本文旨在对 2020 年出版的 PN 指南更新要点进行解读, 以提高新生儿重症监护室临床救治水平。证据水平

(LOE)和推荐等级(GOR)根据国家卫生和医学研究委员会(NHMRC)标准制订^[2]。

1 早期应用

不能建立肠内营养的新生儿尽早应用 PN 治疗。小于 32 周和或小于 1 500 g 的早产儿应在生后 12 h 内(入院时)尽早应用 PN(一致推荐), 与 2014 年澳洲指南建议相同^[3]。

2 能量摄入量

2020 年指南建议早产儿热量需求为 90~115 kcal·kg⁻¹·d⁻¹^[4], 极低出生体重婴儿(ELBW)热量

需求为 $90\sim 110 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[5]。2020 版与 2014 版指南共同点:(1)提供 $50\sim 60 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 能量,可满足新生儿最低能量需求。(2)至少提供 $100\sim 120 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的能量才能促进最大的蛋白质积累。(3)单纯接受 PN 的新生儿热量需要量为 $90\sim 100 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,比肠道喂养的新生儿少,因为单纯应用 PN 提供能量的新生儿不存在粪便排泄的能量损失。新生儿肠外营养热量推荐量更新要点比较,2014 版早产儿热卡为 $89\sim 120 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,2020 版为 $90\sim 115 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;且 2020 版新增了极低出生体重儿热卡 $90\sim 110 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

3 液体摄入量

2020 年与 2014 年指南推荐总液体摄入量一致,为 $150 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。起始量为 $60 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,可按 $20\sim 30 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 增加,逐渐增加至最大平均量 $150 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

4 三大营养素供应量

4.1 氨基酸

2020 年指南对氨基酸应用的建议保持不变,在出生后 24 h 内开始应用肠外氨基酸,起始剂量 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (证据等级 I,推荐水平 C),逐步增加至最大 $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。2020 年版指南共识纳入了 3 个新的系统综述的结果,评估了肠外氨基酸对早产儿的有效性和安全性^[6-7]。没有明确的证据表明新生儿补充多少剂量的肠外氨基酸是安全的,以及何时开始肠外补充对新生儿是有利的,早期肠外应用可改善婴儿氮平衡,促进生长和改善健康,但同时也导致了高氨基酸血症,加重了代谢性酸中毒。共识组认为开始时肠外氨基酸量超过 $3.0\sim 3.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和维持量超过 $4.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的安全性尚未得到证实。

早产儿生后第 1 天开始应用氨基酸可减少败血症的发生,能尽快恢复出生体重。2018 年欧洲指南指出,早产儿初始氨基酸推荐用量为最低 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,最大量从 $4.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 减少到 $3.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[8]。对于足月儿,建议 $1.5\sim 3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,1 个月至 3 岁最低量为 $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;3~12 岁儿童和青少年至少 $1.0\sim 2.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[9-11]。

4.2 葡萄糖

关于碳水化合物的共识建议保持不变。早产儿和长期 PN 应用者葡萄糖浓度分别为 10% 和 12%,早产儿葡萄糖量为 $13.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,长期 PN 应用者为 $17.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (证据水平 I,推荐等级 C)。

ESPGHAN 指南建议减少碳水化合物的量,以避免内源性葡萄糖产生增加引起高血糖^[11]。强调碳水化合物的用量应随病情变化而改变,葡萄糖输注速度不应超过最大葡萄糖氧化速率,否则会引起高血糖^[12]。早产儿最大葡萄糖氧化值为 $8.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot$

min^{-1} ($12.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),足月儿为 $13.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ($18.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。碳水化合物占总能量比例为 40%~60%。我国 2013 年新生儿营养指南推荐葡萄糖开始剂量为 $4\sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,按 $1\sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度逐渐增加,最大剂量不超过 $11\sim 14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (证据等级 C 级)^[13]。

4.3 脂质推荐量

在 PN 给药的第 1 天开始肠外脂质治疗,特别是对重度早产儿(证据水平 I,推荐等级 C)。从 $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 开始,增加 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ($6 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)至最大量 $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ($18 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。

如果脂质输注量增加 $0.5\sim 1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,要监测三酰甘油水平,发生高三酰甘油血症($> 2.8 \text{ mmol/L}$)时可减少,但不停止脂质输注。PN 中的脂质可以为早产儿提供必需脂肪酸,并在低液体容量的情况下增加热量摄入。人体必需脂肪酸缺乏症发生很快,只要每天注入 $0.5\sim 1.0 \text{ g/kg}$ 的脂质(亚油酸),就可预防必需脂肪酸缺乏的发生。

5 电解质

5.1 钠离子推荐量

2020 版指南与 2014 版指南意见相同,在第 1 天将钠摄入量控制在 $1.0 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,早产儿钠最大量为 $4.5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,足月婴儿最大量 $3.5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (证据水平 II,推荐等级 C)。最新证据指出早产儿可增加至 $4.6 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,足月儿最大量至 $3.4 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (证据水平 II,推荐等级 C),超早产儿可用到 $5.0 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。2020 版与 2014 版相比钠摄入量有所更新,见表 1。

最新 PN 配方研究组正在尝试逐渐增加钠的剂量,并在应用中评估其安全性:第 1 天钠的初始剂量由的 $1.0 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 增加至 $1.2 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,早产儿最大量 $5.0 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

2018 年欧洲指南认为超低体重婴儿接受高剂量氨基酸和能量后会出现低钾血症、低磷血症和高钙血症,建议肾功能稳定的早产儿从出生后第 1 天开始补充钠和钾,但出生后第 1 天应避免补充氯化物,以免发生代谢性酸中毒^[14-15]。早产儿出生后 7~10 d 尿中钠排泄量增高,小于 1 500 g 的早产儿钠摄入量上限为 $7 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[12]。

5.2 钾离子推荐量

2020 年指南中早产儿钾最大量为 $3.0 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,与 2014 版相同;足月儿钾最大量为 $2.7 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (证据水平 III-2,推荐等级 C),少于 2014 年建议量($3.5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。2020 版与 2014 版相比钠摄入量有所更新,2014 年版足月儿最

大剂量为 $3.5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 2020 版为 $3.0 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 2014 年版早产儿最大剂量为 $3.0 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 2020 版为 $2.7 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

6 钙、磷和镁推荐量

2020 年共识中钙和磷的最大推荐量分别为 $2.3 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $1.8 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。2020

版与 2014 版相比钙、磷和镁摄入量有所更新, 见表 2。

在无低镁血症的情况下, 每天摄入 0.375 mmol/kg 镁可能导致血清镁水平升高, 而对于体重较轻的婴儿来说, 每天摄入 $0.2 \sim 0.3 \text{ mmol/kg}$ 镁是合适的(推荐等级 III-3, 证据水平 C)。

表 1 2020 版与 2014 版相比钠摄入量更新要点

项目	2014 版	2020 版
初始剂量	$1.0 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	$1.0 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$
最大剂量足月儿	$3.5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	$3.4 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$
最大剂量早产儿	$4.5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	$4.6 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$
新增要点 1		初始量第 1 天 $1.2 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$
新增要点 2		早产儿最大 $5.0 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$

表 2 2014 版及 2020 版钙、磷和镁摄入量更新要点

项目	2014 版	2020 版
早产儿钙摄入量	$1.3 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	$2.3 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$
早产儿磷摄入量	$1.0 \sim 2.3 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	$1.8 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$
钙磷比(Ca/P)	$1.3 \sim 1.7$	
低出生体重儿镁离子最低摄入量	$0.2 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	$0.2 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$
低出生体重儿镁离子最高摄入量	$0.3 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	$0.3 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$

7 讨 论

2020 年标准化 PN 配方指南为临床医生提供了简明实用的指导, 提高了 PN 治疗的安全性, 优化了资源效率, 与以前的配方相比, 新配方氨基酸和其他营养素特别是钙和磷酸盐用量更高, 推荐应用有机磷酸盐^[16]。对于多数婴儿和极低出生体重儿, 标准 PN 方案优于个体化方案, 但这些实践指南并没有考虑到病情严重且不稳定的患儿及需要长期应用 PN 的婴儿、短肠综合症的患儿, 当标准 PN 制剂不能满足这些患儿营养需求时, 需要根据病情单独制订个性化 PN 配方^[17]。

早产儿生后第 1 天尽早给予 $45 \sim 55 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的热量, 出生后生长会有所改善^[10]。在早产儿中, 尽早应用氨基酸可减少败血症的发生, 并能更快恢复出生体重^[11]。高坏死性小肠结肠炎(NEC)风险或有各种疾病导致肠内喂养需要推迟的新生儿应尽早应用 PN^[18]。与早期应用 PN(重症监护室入院后 24 h 内)相比, PN 的疗程也非常重要。研究表明应用 PN 时间达 8 d, 可减少新生儿新发感染的发生, 缩短呼吸机使用时间, 减少肾衰竭发生率及入住重症监护室(PICU)率或缩短住院时间^[19]。

PN 应用过程中避光操作可使死亡率降低 50%, 使用过滤器显著减少了全身炎症反应综合征, 缩短了住院时间, 因此强烈建议所有 PN 液使用内置过

滤器^[20-21]。

指南每次更新都根据最新的临床研究证据, 结合最新临床工作总结, 能为我国应用 PN 的患儿营养管理带来新的指导意义, 但共识意见中仍存在一些局限性和差距, 仍有问题尚未解决, 对微量元素锌、硒、碘的添加已形成共识, 但对其他微量元素的常规添加尚未形成共识。目前, 有一些观察性研究正在进行中, 以测试新共识配方的安全性和有效性。

参考文献

- [1] SIMMER K, RAKSHASBHUVANKAR A, DESH PANDE G. Standardised parenteral nutrition[J]. Nutrients, 2013, 5(4):1058-1070.
- [2] MERLIN T, WESTON A, TOOHER R. NHM-RC levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines[J]. BMC Medical Research Methodology, 2009, 9(34): 1-23.
- [3] BOLISSETTY S, OSBORN D, SINN J, et al. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations-an Australasian group consensus 2012 [J]. BMC Pediatrics, 2014, 14(1):48.
- [4] CLEMINSON J S, ZALEWSKI S P, EMBLE-

- TON N D. Nutrition in the preterm infant: what's new? [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19(3): 220-225.
- [5] KOLETZKO B, GOULET O, HUNT J, et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR)[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 41 (Suppl 2): S1-87.
- [6] LEENDERS E, DE MW, VAN J G. Low- versus high-dose and early versus late parenteral amino-acid administration in very-low-birth-weight infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neonatology*, 2017, 113(3): 187.
- [7] OSBORN D A, SCHINDLER T, JONES L J, et al. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 3 (3): CD005949.
- [8] KOTSOPOULOS K, BENADIBA-TORCH A, CUDDY A, et al. Safety and efficacy of early amino acids in preterm < 28 weeks gestation: prospective observational comparison[J]. *J Perinatol*, 2006, 26(12): 749-754.
- [9] VAN GOUDOEVER J B, CARNIELLI V, DARMANUN D, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: amino acids[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt B): 2315-2323.
- [10] VLAARDINGERBROEK H, VERMEULEN M J, ROOK D, et al. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(3): 638-644.
- [11] JOOSTEN K, EMBLETON N, YAN W, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: energy [J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt B): 2309-2314.
- [12] MCNAB S, WARE R S, NEVILLE K A, et al. Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 12: CD009457.
- [13] 蔡威, 汤庆娅, 王莹, 等. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, 2(4): 282-291.
- [14] JOCHUM F, MOLTU S J, SENTERRE T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: fluid and electrolytes[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt B): 2344-2353.
- [15] SENTERRE T, ABU ZAHIRAH I, PIELTAI C, et al. Electrolyte and mineral homeostasis after optimizing early macronutrient intakes in VLBW infants on parenteral nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61(4): 491-498.
- [16] KOCHEVAR M, GUENTER P, HOLCOMBE B, et al. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2007, 31(5): 441-448.
- [17] SMOLKIN T, DIAB G, SHOHAT I, et al. Standardized versus individualized parenteral nutrition in very low birth weight infants: a comparative study[J]. *Neonatology*, 2010, 98(2): 170-178.
- [18] BOLISSETTY S, PHARANDE P, NIRTHANAK UMARAN L, et al. Improved nutrient intake following implementation of the consensus standardised parenteral nutrition formulations in preterm neonates—a before-after intervention study [J]. *BMC Pediatrics*, 2014, 14(1): 1-7.
- [19] HADCHOUEL A, MARCHAND-MARTIN L, FRANCO-MONTOYA M L, et al. Salivary telomere length and lung function in adolescents born very preterm: a prospective multicenter study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0136123.
- [20] JACK T, BOEHNE M, BRENT B E, et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(6): 1008-1016.
- [21] HARTMAN C, SHAMIR R, SIMCHOWITZ V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: complications[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt B): 2418-2429.