

# Micronutrientes y neurodesarrollo: actualización

## *Micronutrients and neurodevelopment: An update*

Dr. Horacio F. González<sup>a</sup> y Bq. Silvana Visentin<sup>a</sup>

### RESUMEN

Los micronutrientes se incorporan a la estructura del sistema nervioso central y cumplen importantes roles funcionales: estimulan el desarrollo, la migración y la diferenciación de las células nerviosas.

El objetivo de este trabajo es revisar la literatura científica sobre el rol de los micronutrientes en el desarrollo de la estructura y función cerebral infantil. De esta manera, se busca aportar al pediatra mayor conocimiento sobre la importancia de la incorporación equilibrada de todos los nutrientes bajo el hilo conductor de la composición de la leche humana.

Fueron revisadas las bases de datos de MEDLINE vía PubMed, TRIP database y LILACS.

Un adecuado aporte de micronutrientes, como calcio, cobre, colina, cinc, hierro, ácido fólico, iodo y vitaminas, durante el embarazo, la lactancia y la alimentación complementaria impactará sobre el desarrollo cerebral y/o su funcionamiento.

**Palabras clave:** neurodesarrollo infantil, nutrición, leche humana, embarazo, micronutrientes.

### INTRODUCCIÓN

El desarrollo del sistema nervioso central (SNC) es un proceso dinámico determinado genéticamente y modulado por un conjunto de factores epigenéticos.<sup>1</sup>

Un aporte inadecuado de alguno de los micronutrientes puede tener un impacto negativo estructural o funcional del desarrollo cerebral.

En una revisión previa, abordamos el rol de los lípidos en el neurodesarrollo.<sup>2</sup>

El conocimiento de la composición de la leche materna permitió identificar los nutrientes específicos y sus funciones. También las deficiencias específicas en algunas poblaciones de niños malnutridos o estudios en animales de experimentación guiaron el conocimiento y su impacto en la función y/o estructura del SNC.<sup>3,4</sup>

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura para actualizar el conocimiento de los beneficios potenciales y mecanismos de acción de los micronutrientes sobre el neurodesarrollo. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline vía PubMed, TRIP Database y LILACS de publicaciones entre los años 2000 y 2016.

### Colina

Durante el desarrollo embrionario, las células progenitoras neuronales proliferan, se diferencian y migran. La colina participa en todo este proceso.<sup>5</sup> Es un componente de la membrana fosfolipídica, fosfatidilcolina y esfingomielina y precursor del neurotransmisor acetilcolina.

Es la principal fuente de grupos metilos necesaria para la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) e histonas. Su metabolismo está íntimamente relacionado con el folato, vitaminas B6, B12 y metionina, y las alteraciones de una de estas vías metabólicas se asocian a cambios de las otras.<sup>6</sup>

Participa en la formación de metionina a partir de la homocisteína. Su deficiencia durante la gestación condiciona el desarrollo de espina bífida tanto en seres humanos como en animales de experimentación. El aporte de colina a la gestante aumenta en la descendencia la proliferación celular, disminuye la apoptosis en el hipocampo, aumenta el tamaño de las neuronas, mejora el aprendizaje y la memoria visuoespacial y auditiva. Su deficiencia induce efectos opuestos.<sup>7,8</sup>

### Hierro

La anemia por deficiencia de hierro (ADH) es un problema de salud pública que afecta a

a. Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP), Hospital de Niños de La Plata. Ministerio de Salud/Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires

Correspondencia:  
Dr. Horacio F. González,  
horaciogonzalez@gmail.com

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-6-2016  
Aceptado: 5-7-2016

embarazadas y menores de 2 años, períodos de alta vulnerabilidad para el SNC.

Fue demostrado que lactantes con ADH presentaron resultados más bajos en las pruebas de desarrollo mental y psicomotor que los niños sin deficiencia. Se demostró que los niños con ADH moderada durante los primeros meses de vida, que se corregía luego de los 5 años, continuaban con bajo rendimiento en las pruebas de evaluación del neurodesarrollo.<sup>9,10</sup>

En animales de experimentación, la ADH durante el crecimiento cerebral resulta en una reducción permanente del contenido de hierro cerebral. El hierro es esencial para la mielinización, y se demostró que la deficiencia producía hipomielinización y deficiencia permanente del número de receptores de dopamina y empeoramiento de la neurotransmisión.<sup>9,10</sup> En niños con ADH, se halló una transmisión más lenta a través de la vía auditiva del tronco cerebral, relacionada con hipomielinización.<sup>11</sup>

El metabolismo del hierro está íntimamente relacionado con el ácido docosahexaenoico (DHA) y tiene un impacto importante en el neurodesarrollo.<sup>12</sup>

La deficiencia de hierro influye en la actividad de la  $\Delta 6$  desaturasa, es decir, síntesis de ácidos grasos esenciales. El hierro es un cofactor de la esteroil CoA desaturasa, que cataliza el paso de ácido palmítico (16:0) a ácido palmitoleico (16:1n-7) y de ácido esteárico (18:0) a ácido oleico (18:1n-9) y la etapa inicial y posteriores de la elongación de la síntesis de ácidos grasos esenciales, como el paso del  $\alpha$  linolénico (18:3 n-3) a ácido eicosapentaenoico (*eicosapentaenoic acid*; EPA, por sus siglas en inglés) y DHA.<sup>13</sup>

La lactoferrina es una glicoproteína, rica en ácido siálico, transportadora de hierro en la leche. Está asociada a múltiples beneficios sobre la salud, que incluyen su capacidad para modular la función inmune. Pero es muy importante en la facilitación de la absorción del hierro de la leche. La leche humana contiene niveles de lactoferrina significativamente más altos que la leche bovina. Según una reciente revisión del rol de la lactoferrina en el neurodesarrollo, pareciera ser un nutriente importante para el desarrollo neurológico, la neuroprotección y la función cognitiva durante el período de crecimiento rápido del cerebro. Pero no se dilucidó aún su mecanismo de acción. Hay evidencias de beneficios específicos de esta molécula, más allá de las funciones específicas del hierro.<sup>14</sup>

## Iodo

El iodo es un micronutriente importante requerido para la producción de hormona tiroidea (HT). La deficiencia grave de iodo es una de las principales causas, prevenibles, de retraso mental en el mundo.<sup>15</sup>

La deficiencia grave es de muy baja prevalencia por la fortificación con sales de iodo. Sin embargo, la deficiencia leve o moderada es considerada un problema preocupante de salud pública.<sup>16,17</sup>

La mujer embarazada es susceptible a la deficiencia de iodo porque los requerimientos se duplican durante el embarazo.<sup>18</sup> La T4 libre materna permite proveer T3 al cerebro fetal, necesario para el neurodesarrollo dependiente de la HT.<sup>18</sup> Los receptores nucleares para la HT están presentes en el cerebro fetal a partir de la semana 8 o 9 de gestación y llegan a los niveles del adulto en la semana 18.<sup>19</sup> Luego de la semana 9, se inicia la proliferación neuronal y su migración hacia el córtex cerebral, el hipocampo y la eminencia media ganglionar. Al inicio del segundo trimestre, se producen hormonas fetales, pero las reservas son muy bajas y las hormonas maternas completan las concentraciones necesarias hasta el nacimiento. La falta de iodo en la dieta materna genera baja concentración de T4 libre, hipotiroxemia fetal y daño cerebral, que se agravará luego por hipotiroidismo fetal. La consecuencia más seria es el cretinismo, caracterizado por profundo retraso mental.<sup>17</sup>

Hay una evidencia inequívoca del daño cerebral producido por la deficiencia grave de iodo en el embarazo. Sin embargo, no se conoce con precisión el daño producido por la deficiencia leve o moderada, o el efecto de suplementaciones tardías en el embarazo. Algunos autores demostraron que se afectaba el coeficiente intelectual no verbal y la capacidad de lectura.<sup>15</sup> Las madres lactantes que consumen sal iodada pueden transferir cantidades de iodo adecuadas a sus bebés a través de la leche materna. El destete es un período de riesgo de deficiencia porque los requerimientos son altos en la infancia. Los expertos no recomiendan sal (iodada o no) durante el primer año de vida ni leche de vaca (importante fuente de iodo). En este período, la deficiencia de iodo es de alta prevalencia y afecta el metabolismo de yodo.<sup>20</sup>

## Calcio

La vía más importante para la entrada de  $Ca^{++}$  en las células excitables son los canales de calcio

dependientes de voltaje (CCDV). Al abrirse, permiten el flujo selectivo de iones  $\text{Ca}^{++}$  a través del poro del canal, y se inicia una variedad de procesos intracelulares, entre los que se incluyen la secreción de neurotransmisores, la expresión génica, la modulación de la excitabilidad de la membrana, el crecimiento de neuritas. Los canales de  $\text{Ca}^{++}$  constituyen el enlace fundamental entre las señales eléctricas de la superficie de la membrana y las respuestas bioquímicas intracelulares.<sup>21</sup>

El  $\text{Ca}^{++}$  también participa, como segundo mensajero, en la transducción de las señales que controlan la producción de neuronas y células gliales. Los neuroblastos del neuroepitelio son los primeros precursores de las poblaciones gliales y neuronales, que, tras la inducción neural, deben crecer y proliferar para producir un gran número de células y así dar forma al sistema nervioso.<sup>22</sup> Ellos expresan en su superficie a los receptores, que, al ser activados por su ligando, inducen la movilización del  $\text{Ca}^{++}$  intracelular y estimulan la proliferación celular.<sup>23</sup> La inhibición de estos receptores por sus antagonistas impide tanto la movilización de  $\text{Ca}^{++}$  como la proliferación de los neuroblastos.<sup>24</sup>

### Cinc

El cinc es un oligoelemento de gran importancia para el desarrollo prenatal y posnatal.<sup>25</sup> Sus funciones están relacionadas con la expresión de genes, el desarrollo y replicación de células, la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) y ADN, elementos críticos para el crecimiento celular, la diferenciación y el metabolismo.<sup>26</sup> Su deficiencia puede afectar el desarrollo cognitivo.<sup>27,28</sup>

El cinc desempeña un papel estructural y regulador para numerosas enzimas, a través de la transducción de señales, polímeros presecretorios y sistemas de transcripción de genes, que son esenciales para el metabolismo, el crecimiento y la reproducción humana. Interviene en las principales vías metabólicas de macronutrientes, ácidos nucleicos, síntesis del heme, recambio de tejido conjuntivo, expresión génica, síntesis tisular y embriogénesis.

En algunas investigaciones, se observó una correlación entre el estado materno de cinc y el neurodesarrollo motor y cognitivo durante la primera infancia; en otras, el suplemento de cinc a la mujer gestante no tuvo impacto sobre el neurodesarrollo posterior.<sup>8</sup>

### Cobre

Participa en la formación de la hemoglobina y es fundamental para el desarrollo y el mantenimiento de huesos, tendones, tejido conectivo, el sistema vascular y mielina. La mielina está formada por fosfolípidos, cuya síntesis depende de la enzima citocromo C oxidasa, enzima cobre-dependiente. La ausencia de cobre en el organismo se manifiesta a través de anemia de moderada a grave, edemas, desmineralización ósea, detención del crecimiento, anorexia y vulnerabilidad a infecciones. El cobre, a través de su compromiso en la actividad de las ferroxidasas, puede servir como base para el preciso control del eflujo de hierro de los diferentes tejidos.<sup>29</sup>

Las poblaciones vulnerables a la deficiencia de cobre son los prematuros y lactantes de bajo peso al nacer. Como ocurre con el hierro y el cinc, la acumulación de cobre en el hígado fetal se produce al final de la gestación para proporcionar cobre durante los primeros meses de la vida, en los que la ingesta diaria de este nutriente es mínima.<sup>30</sup>

## VITAMINAS

### Vitamina A

Los retinoides están involucrados en la vía de señalización que regula la expresión de genes. Controlan la diferenciación neuronal y el patrón de desarrollo del tubo neural. Están implicados en la plasticidad sináptica, el aprendizaje, la memoria y el sueño.<sup>31</sup> Los retinoides son moléculas esenciales en la visión, el desarrollo embrionario normal, el control del crecimiento, diferenciación y muerte celular.<sup>32</sup>

La ceguera nocturna, la anemia y la inmunodeficiencia son las principales consecuencias de su deficiencia. Durante el embarazo, puede llevar a efectos teratogénicos en órganos, como ojos y SNC. Una manifestación de las deficiencias leves de vitamina A es la mancha de Bitot. Una deficiencia grave de vitamina A causa xeroftalmia, produce úlceras corneales, cicatrices y ceguera.<sup>33</sup> La exposición excesiva también puede causar efectos teratogénicos y malformaciones, como espina bífida, hidrocefalia, paladar hendido, anoftalmia y deformación de extremidades.<sup>34</sup>

Los depósitos de vitamina A de los recién nacidos dependen de la leche materna para cubrir sus necesidades y reservas hepáticas. Las concentraciones de retinol disminuyen en todas las madres el primer año posparto, lo que reduce

progresivamente la transferencia de vitamina A de la leche materna al bebé.<sup>35</sup> Esto refuerza el concepto de la necesidad de suplementación de vitamina A durante la lactancia.<sup>36</sup>

### Vitamina B1

La tiamina (vitamina B1) actúa en la síntesis y metabolismo de los hidratos de carbono, ya que las enzimas que participan de este proceso requieren de la vitamina B para llevarlo a cabo. También juega un papel importante en la contracción muscular, la conducción de las señales nerviosas y la absorción de glucosa por parte del sistema nervioso.<sup>37</sup>

El tallo cerebral, cerebelo y sistema límbico del cerebro son muy sensibles a su deficiencia (pseudohipoxia), y la fisiopatología es similar a una privación continua de oxígeno.<sup>38</sup>

La suplementación errónea de vitamina B1 en fórmulas lácteas a base de soja mostró que la deficiencia de tiamina en los lactantes producía encefalopatías, neuropatías, alteraciones oftalmológicas y muerte. Aquellos niños que sobrevivieron a esta deficiencia quedaron con consecuencias graves a nivel motor, cognitivo y epilepsia.<sup>39-41</sup>

### Vitamina B6

La vitamina B6 debe ser obtenida de la dieta: los humanos no pueden sintetizarla. La forma bioactiva principal es la 5´fosfato-piridoxal. Es un cofactor esencial en el funcionamiento de más de 140 enzimas requeridas para la síntesis, la degradación e interconversión de aminoácidos. Es un cofactor limitante en la síntesis de dopamina, serotonina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*; GABA, por sus siglas en inglés) y noradrenalina. La síntesis de estos neurotransmisores es muy sensible a los niveles de vitamina B6. Tiene, además, un efecto directo sobre la función inmune, la transcripción y expresión génica, y desempeña un papel importante en la regulación de la glucosa cerebral.<sup>42-44</sup>

### Vitamina B9 (ácido fólico)

Presenta un papel importante en la división celular y la síntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos y, por tanto, es esencial para el crecimiento. Es necesaria para el desarrollo normal de la columna vertebral fetal, cerebro y el cráneo, en particular, durante las primeras cuatro semanas de embarazo. Es crucial para sintetizar ADN, que transmite los caracteres genéticos, y ARN, necesario para formar las proteínas y tejidos del cuerpo y otros procesos celulares.<sup>45</sup>

Las coenzimas del folato son necesarias para el metabolismo de diversos aminoácidos importantes, como la síntesis de metionina a partir de la homocisteína. La deficiencia de ácido fólico se relaciona con defectos del cierre del tubo neural.<sup>46,47</sup>

Es necesario para la síntesis y regeneración de tetrahidrobiopterina, cofactor esencial para las enzimas que convierten aminoácidos en neurotransmisores (serotonina, melatonina, dopamina, noradrenalina, adrenalina), y óxido nítrico.<sup>48</sup>

### Vitamina B12

La vitamina B12, al igual que las otras vitaminas del complejo B, es importante para el metabolismo y el mantenimiento del SNC. Tiene un papel importante junto con el folato en el metabolismo de la homocisteína. Es esencial para la preservación de la vaina de la mielina alrededor de las neuronas y para la síntesis de neurotransmisores. Su deficiencia daña la vaina de mielina que cubre los nervios craneales, espinales y periféricos.<sup>49</sup> Los síndromes asociados a su deficiencia incluyen mielopatía, neuropatía, alteraciones neuropsiquiátricas y, con menos frecuencia, atrofia del nervio óptico. En niños con enfermedades relacionadas con la deficiencia heredada de cobalamina, el daño del SNC se caracteriza por pérdida de sustancia blanca con mielinización retardada.<sup>50</sup>

### Vitamina C

Es un cofactor esencial en numerosas reacciones enzimáticas. Sus funciones están relacionadas con el mantenimiento del equilibrio redox del cerebro, la modulación de los sistemas colinérgico, catecolinérgico y glutaminérgico, el desarrollo general de las neuronas a través de la maduración y diferenciación, y la formación de mielina. En el cerebro en desarrollo, la densidad y la maduración neuronal se ven comprometidas por la deficiencia de vitamina C, lo que da lugar a la disminución del volumen del cerebro.<sup>51</sup> La deficiencia de vitamina C impacta en el metabolismo del ácido fólico y en la absorción de hierro.<sup>52</sup>

### Vitamina D

El 1,25-dihidroxicolecalciferol induce el factor del crecimiento nervioso, promueve el crecimiento de las neuritas e inhibe la apoptosis neuronal hipocámpica. Su deficiencia durante la etapa prenatal se asocia a alteraciones en

determinadas estructuras del SNC, al disminuir la expresión de algunos genes involucrados en el crecimiento del cerebro y del cerebelo.

El receptor para la vitamina D se expresa en neuronas y células gliales, induce al factor de crecimiento nervioso (FCN) y es un potente inhibidor de la mitosis y promotor de la diferenciación celular.<sup>53</sup>

Se observó que su deficiencia durante el neurodesarrollo condicionaba, en la edad adulta, trastornos conductuales, de la memoria y del aprendizaje.<sup>54</sup>

### Vitamina E

El  $\alpha$ -tocoferol es un antioxidante, mantiene la integridad de las membranas celulares del cuerpo y protege de la oxidación a las grasas en las lipoproteínas de baja densidad. Es un compuesto esencial para el adecuado funcionamiento y formación del sistema nervioso. Puede atravesar membranas y entrar en tejidos, como el del cerebro. El déficit de esta vitamina se ha relacionado con ataxia cerebelosa, daño medular cordonal posterior y neuropatías periféricas. La ataxia por déficit aislado de vitamina E es un trastorno genético autosómico recesivo, provocado por una mutación del gen que codifica la proteína transportadora de  $\alpha$ -tocoferol.<sup>55,56</sup>

### COMENTARIO FINAL

La alimentación apropiada de la mujer en edad fértil, durante el embarazo, y la lactancia permiten una adecuada incorporación de micronutrientes necesarios para el neurodesarrollo. Es fundamental el aporte de todos los nutrientes. Es impensable el beneficio aislado de un nutriente sin el equilibrio de todos. El conocimiento de estos mecanismos fortalece las recomendaciones. ■

### REFERENCIAS

1. Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev* 2014;72(4):267-84.
2. González HF, Visentin S. Nutrientes y neurodesarrollo: lípidos. Actualización. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(5):472-6.
3. Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, et al. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatr Res* 2010;67(4):357-62.
4. Khedr EM, Farghaly WM, Amry Sel-D, Osman AA. Neural maturation of breastfed and formula-fed infants. *Acta Paediatr* 2004;93(6):734-8.
5. Zeisel SH. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline. *Int J Womens Health* 2013;5:193-9.
6. Zeisel SH. The supply of choline is important for fetal progenitor cells. *Semin Cell Dev Biol* 2011;22(6):624-8.
7. Zeisel SH. The fetal origins of memory: the role of dietary choline in optimal brain development. *J Pediatr* 2006;149(5 Suppl):S131-6.
8. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Gómez-Lado C, Eirís-Puñal J. Efecto neuroprotector de los factores dietéticos pre

y perinatales sobre el neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2007;44 (Supl 3):S1-S10.

9. Beard J. Recent evidence from human and animal studies regarding iron status and infant development. *J Nutr* 2007;137(2):524S-530S.
10. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr* 2003;23:41-58.
11. Monga M, Walia V, Gandhi A, Chandra J, et al. Effect of iron deficiency anemia on visual evoked potential of growing children. *Brain Dev* 2010;32(3):213-6.
12. Rioux FM, Lindmark G, Hernell O. Does inadequate maternal iron or DHA status have a negative impact on an infant's functional outcomes? *Acta Paediatr* 2006;95(2):137-44.
13. Baumgartner J, Smuts CM, Zimmermann MB. Providing male rats deficient in iron and n-3 fatty acids with iron and alpha-linolenic acid alone affects brain serotonin and cognition differently from combined provision. *Lipids Health Dis* 2014;13:97.
14. Wang B. Molecular determinants of milk lactoferrin as a bioactive compound in early neurodevelopment and cognition. *J Pediatr* 2016;173 Suppl:S29-36.
15. Ghassabian A, Steenweg-de Graaff J, Peeters RP, Ross HA, et al. Maternal urinary iodine concentration in pregnancy and children's cognition: results from a population-based birth cohort in an iodine-sufficient area. *BMJ Open* 2014;4(6):e005520.
16. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? *Thyroid* 2013; 23(5):523-8.
17. Skeaff SA. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients* 2011;3(2):265-73.
18. Zhou SJ, Anderson AJ, Gibson RA, Makrides M. Effect of iodine supplementation in pregnancy on child development and other clinical outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2013;98(5):1241-54.
19. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008;20(6): 784-94.
20. Zimmermann MB. Are weaning infants at risk of iodine deficiency even in countries with established iodized salt programs? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2012;70:137-46.
21. Medel Matus JS, Ramos Morales FR, Correa Basurto J, Cruz Sánchez JS, et al. Participación de los canales de calcio dependientes de voltaje en el desarrollo de la epilepsia. *Acta Bioquim Clín Latinoam* 2010;44(3):329-35.
22. Gotz M, Huttner WB. The cell biology of neurogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6(10):777-88.
23. Lipskaia L, Hulot JS, Lompré AM. Role of sarco/endoplasmic reticulum calcium content and calcium ATPase activity in the control of cell growth and proliferation. *Pflugers Arch* 2009;457(3):673-85.
24. Lin JH, Takano T, Arcuino G, Wang X, et al. Purinergic signaling regulates neural progenitor cell expansion and neurogenesis. *Dev Biol* 2007;302(1):356-66.
25. Castillo-Durán C, Perales CG, Hertrampf ED, Marín VB, et al. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants. *J Pediatr* 2001;138(2):229-35.
26. Sandstead HH, Frederickson CJ, Penlad JG. History of zinc as related to brain. *J Nutr* 2000;130(2S Suppl):496S-502S.
27. Jiménez R, Martínez M, Peñalver R. Efecto del zinc sobre el crecimiento y desarrollo del niño con bajo peso al nacer. *Colomb Med* 2007;38(Supl 1):6-13.
28. Colombo J, Zavaleta N, Kannass KN, Lazarte F, et al. Zinc supplementation sustained normative neurodevelopment in a randomized, controlled trial of Peruvian infants aged 6-18 months. *J Nutr* 2014;144(8):1298-305.

29. Vashchenko G, Mac Gillivray RT. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients* 2013;5(7):2289-313.
30. Harvey LJ, McArdle HJ. Biomarkers of copper status: a brief update. *Br J Nutr* 2008;99(Suppl 3):S10-3.
31. Tafti M, Ghyselincq NB. Functional implication of the vitamin A signaling pathway in the brain. *Arch Neurol* 2007;64(12):1706-11.
32. Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol* 2006;66(7):606-30.
33. Semba RD. Impact of vitamin A on immunity and infection in developing countries. En: Bendich A, Decklebaum RJ, eds. *Preventive Nutrition: The Comprehensive Guide for Health Professionals*. 2nd ed. Totowa: Humana Press; 2001:329-46.
34. Elmadfa I, Meyer AL. Vitamins for the first 1000 days: preparing for life. *Int J Vitam Nutr Res* 2012;82(5):342-7.
35. Fujita M, Shell-Duncan B, Ndemwa P, Brindle E, et al. Vitamin A dynamics in breastmilk and liver stores: a life history perspective. *Am J Hum Biol* 2011;23(5):664-73.
36. Souza G, Dolinsky M, Matos A, Chagas C, et al. Vitamin A concentration in human milk and its relationship with liver reserve formation and compliance with the recommended daily intake of vitamin A in pre-term and term infants in exclusive breastfeeding. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(2):319-25.
37. Frank LL. Thiamin in clinical practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(5):503-20.
38. Lonsdale D. Sudden infant death syndrome and abnormal metabolism of thiamin. *Med Hypotheses* 2015;85(6):922-6.
39. Shamir R. Thiamine-deficient infant formula: what happened and what have we learned? *Ann Nutr Metab* 2012;60(3):185-7.
40. Mimouni-Bloch A, Goldberg-Stern H, Strausberg R, Brezner A, et al. Thiamine deficiency in infancy: long-term follow-up. *Pediatr Neurol* 2014;51(3):311-6.
41. Fattal-Valevski A, Azouri-Fattal I, Greenstein YJ, Guindy M, et al. Delayed language development due to infantile thiamine deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(8):629-34.
42. Dakshinamurti S, Dakshinamurti K. Vitamin B6. En Zempleni J, Suttie JW, Gregory JF III, Stover PJ, eds. *Handbook of Vitamins*. 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2014:351-96.
43. Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy—a review. *Nutrients* 2016;8(2):68.
44. Anitha M, Abraham PM, Paulose CS. Striatal dopamine receptors modulate the expression of insulin receptor, IGF-1 and GLUT-3 in diabetic rats: effect of pyridoxine treatment. *Eur J Pharmacol* 2012;696(1-3):54-61.
45. Morse NL. Benefits of Docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation. *Nutrients* 2012;4(7):799-840.
46. Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, Cannon MJ, et al. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(15):421-3.
47. Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 2006;367(9519):1352-61.
48. Stahl SM. L-methylfolate: a vitamin for your monoamines. *J Clin Psychiatry* 2008;69(9):1352-3.
49. Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: lessons learned from its deficiency. *Prog Neurobiol* 2009;88(3):203-20.
50. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013;5(11):4521-39.
51. Hansen SN, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does vitamin C deficiency affect cognitive development and function? *Nutrients* 2014;6(9):3818-46.
52. Garófalo Gómez N, Gómez García AM, Vargas Díaz J, Novoa López L. Repercusión de la nutrición en el neurodesarrollo y la salud neuropsiquiátrica de niños y adolescentes. *Rev Cubana Pediatr* 2009;81(2).
53. Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003;343(2):139-43.
54. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, et al. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003;63(1-2):73-8.
55. Jayaram S, Soman A, Tarvade S, Londhe V. Cerebellar ataxia due to isolated vitamin E deficiency. *Indian J Med Sci* 2005;59(1):20-3.
56. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging* 2006;10(5):377-85.