



© Beliz Bilgili,
© Murat Haliloğlu,
© İsmet Sayan,
© İsmail Cinel

Mekanik Ventilasyon Desteği Alan Kritik Hastalarda mNUTRIC Skor ile 28 Günlük Mortalite Arasındaki İlişki

Association of Energy Adequacy with 28-Day Mortality in Mechanically Ventilated Critically Ill

Geliş Tarihi/Received : 26.01.2019
Kabul Tarihi/Accepted : 14.03.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayınlanmıştır.

İsmail Cinel, Beliz Bilgili,
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Murat Haliloğlu,
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul,
Türkiye

İsmet Sayan
Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

İsmail Cinel (✉),
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

E-posta : cinelismail@yahoo.com
Tel. : +90 216 625 45 45
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-7595-1295

ÖZ Amaç: Kritik hastalarda beslenme risk durumunun 28 günlük mortalite üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, 48 saatten fazla invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi olan erişkin kritik hastalarda retrospektif yapıldı. Hastaların demografik verileri ve yatış günü, mNUTRIC (modified Nutritional Risk in Critically Ill) skoru kaydedildi. Enerji alımı ölüm, taburculuk veya 12. güne kadar günlük olarak kaydedildi. Hastalar a) günlük kalori ihtiyacının < %75'ini, b) günlük kalori ihtiyacının < %75'ini alan olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya 150 hasta dahil edildi. Günlük kalori ihtiyacının < %75'ini alan hastalarda, yoğun bakım ünitesinde yatış ve mekanik ventilasyon süresi daha uzun ($p < 0,001$), 28 günlük mortalite daha yüksekti ($p < 0,001$). Çoklu lojistik regresyon analizinde, vücut kitle indeksi (OR 0,87, CI 0,85-0,95, $p < 0,001$) ve mNUTRIC skor (OR 2,3, CI 1,4-2,93, $p < 0,001$) 28 günlük mortalite ile ilişkili bulundu. Alt grup analizinde yüksek mNUTRIC skor olan hastalarda, günlük enerji alımının azalması 28 günlük mortalite artışı ile ilişkili bulundu (yüksek mNUTRIC skor OR 1,65, CI 1,20-1,70, $p < 0,001$), ancak bu ilişki düşük mNUTRIC skor grubunda gözlenmedi.

Sonuç: Mekanik ventilatör desteği alan kritik hastalarda mNUTRIC skoru 28 günlük mortalite ile ilişkilidir. Yüksek mNUTRIC skoru olan hastalarda hedeflenen günlük enerjinin ≥ 75 'inin verilmesi hasta sonuçlarını olumlu etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler: Nütrisyon, mortalite, mNUTRIC skor

ABSTRACT Objective: This study investigates the relationship of nutritional risk status with 28-day mortality in critically ill.

Materials and Methods: This retrospective study included critically ill adult patients receiving >48 hours receiving mechanical ventilation. Data on baseline characteristics and the modified Nutritional Risk in Critically ill (mNUTRIC) score were collected on day 1. Energy intake was recorded daily until death, discharge or until twelfth evaluable days. Patients were divided into 2 groups: a) received <75% of prescribed energy, b) received ≥ 75 % of prescribed energy.

Results: One hundred and fifty patients were included in the study. Patients with <75% of prescribed energy intake had longer length of ICU stay, duration of mechanical ventilation ($p < 0,001$) and higher 28-day mortality ($p < 0,001$). In the multi-logistic regression analysis, BMI (OR 0.87, CI 0.85-0.95, $p < 0,001$) and mNUTRIC score (OR 2.3, CI 1.4-2.93, $p < 0,001$) were associated with 28-day mortality. In subgroup analysis, the decrease in daily energy intake was associated with an increase in 28-day mortality in patients with a high mNUTRIC score (high mNUTRIC score OR 1.65, CI 1.20-1.70, $p < 0,001$), but this relationship was not observed in the low mNUTRIC score group.

Conclusion: The mNUTRIC score is associated with 28-day mortality in mechanically ventilated critically ill. In patients with a high mNUTRIC score, receiving ≥ 75 % of the prescribed energy may positively affect patient outcomes.

Keywords: Nutrition, mortality, mNUTRIC score

Giriş

Yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) farklı tanılara, yaşlara, komorbiditelere, hastalık süreçlerine sahip hastalar kabul edilirler. Bu nedenle, kritik hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesi klinisyenler için zorlu bir süreçtir. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda beslenme durumu zaman kaybedilmeden saptanmalıdır (1,2). YBÜ'de 48 saatten fazla kalması beklenen hastalarda, yeterli beslenme desteği sağlanması standart bakım kriterlerindedir (3). Kritik hastada, uygun beslenme miktarı tartışmalıdır (4). Yapılan çalışmalarda düşük enerji ile beslenme kadar yüksek enerji ile beslenmenin de morbidite ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (5-7). Yüksek nütrisyonel riski olan hastalar erken tam kalori beslenmeden yarar görürken, düşük nütrisyonel riski olan hastalarda ise erken agresif beslenme morbidite ve mortaliteyi artırabilir (8).

Heyland ve ark. (8) NUTRIC (NUTrition Risk in the Critically ill) skoru geliştirirken metabolik durum, yandaş hastalıklar, azalmış enerji alımı, vücut kitle indeksi (VKİ) ve prognoz belirteçlerini kullanmışlardır. Ancak bu çalışmada enflamatuvar belirteç olarak kullanılan interlökin 6 (IL-6), YBÜ'de rutin olarak kullanılmaz. IL-6 kullanılmadan NUTRIC skor hesaplanabilir ve modifiye NUTRIC (mNUTRIC) skor olarak adlandırılır. mNUTRIC skora göre hastalar düşük (0-4) ve yüksek (5-9) risk gruplarına ayrılırlar, yüksek mNUTRIC skoru kötü prognoz ile ilişkilidir (8).

Bu çalışmada mekanik ventilasyon desteği alan ve enteral olarak beslenen kritik hastalarda, mNUTRIC skorun 28 günlük mortalite üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul izni alındıktan sonra, 1 Ocak 2016-31 Aralık 2018 tarihleri arasında Anestezi YBÜ'de yatan hastalar retrospektif olarak incelendi. Bu çalışmaya ≥ 18 yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) $18,5-29,9$ kg/m² olan, 48 saatten fazla invaziv mekanik ventilatör desteği alan, ≥ 72 saat YBÜ'de takip edilen ve enteral olarak beslenen hastalar alındı. Tüm tedavisini hastanemiz YBÜ'de alarak taburcu olan ya da ölen hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, tedavi süresince başka merkeze gönderilen hastalar ve dış merkezden tedavinin devamı için hastanemize gönderilen hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Ayrıca dosyalarına ulaşılamayan hastalar da çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların dosyaları incelenirken hastaların demografik özellikleri, yoğun bakım yatış tanı

grubu, yoğun bakım yatış endikasyonu, eşlik eden hastalıklar, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi, YBÜ yatış süresi ve YBÜ mortalitesinden oluşan klinik parametreleri hastane bilgi işlem sistemi üzerinden değerlendirilmiştir.

Klinik protokolümüze göre, mekanik ventilatör desteği alan hastalara rutin olarak nazogastrik (NG) tüp yerleştirilir ve ilk 24 saat içinde kontraendikasyon olmadığı sürece (üst gastrointestinal kanama, acil abdominal cerrahi vb.) enteral beslenme başlanır. NG tüpü aspire edilerek her 12 saatte bir rezidual gastrik hacim (RGV) kontrol edilir, RGV 250 mL'den az ise beslenmeye devam edilir, fazla ise kesilir.

Hastaların enerji alımı ve beslenme yeterliliği, yatışlarının ilk 12 günü retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar a) reçete edilen enerjinin $< \%75$ 'ini alan, b) reçete edilen enerjinin $\geq \%75$ 'ini alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların enerji ihtiyaçları 25 kcal/kg formülüne göre hesaplandı (9).

Hastaların nütrisyonel risk durumu mNUTRIC skoruna göre değerlendirildi. mNUTRIC skoru ≥ 5 olan hastalar yüksek riskli, mNUTRIC skoru < 5 olanlar ise düşük nütrisyonel riskli olarak sınıflandırıldı (10).

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler veri cinsine göre ortalama standart sapma, ortanca (interquartile range=IQR=çeyrekler arası aralık) ve yüzde olarak ifade edildi. Enerji alımı ve 28 günlük mortalite arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi kullanılarak test edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar veri cinsine göre t-testi, Mann-Whitney U ve ki-kare testleri ile yapıldı. İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences 18.0 versiyon (SPSS Inc; Chicago, IL, ABD) programı kullanılmış olup $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

1 Ocak 2016-31 Aralık 2018 tarihleri arasında anestezi YBÜ'de tedavi gören ≥ 72 saat yatan 450 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma kriterlerine uymayan (72 hasta dış merkezden sevk, 28 hasta palyatif bakım ünitesine sevk, 100 hasta < 48 saat invaziv mekanik ventilasyon alan, 100 hasta medikal kayıtlarında değerlendirdiğimiz verilerden herhangi birinin kaybı) hastalar dışlandıktan sonra, 150 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların genel özellikleri açısından gruplar benzerdi (Tablo 1). Hastaların ortalama yaşı $51 \pm 15,3$, APACHE II ve SOFA skorları sırasıyla $26,5 \pm 7,34$ ve $12,39 \pm 3,66$ olarak saptandı.

İki grup arasında hastanede yatış süresi ve mNUTRIC skoru benzerdi. Ancak günlük kalori ihtiyacının < %75'ini alan grubun YBÜ'de yatış ve mekanik ventilasyon süresi anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı ($p < 0,001$). Ayrıca 28 günlük mortalite günlük kalori ihtiyacının < %75'ini alan grupta daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 2).

Ölen hastalarda, APACHE II skoru, mNUTRIC skoru, VKİ, vazopresör kullanımı ve renal replasman tedavi ihtiyacı anlamlı olarak yüksekti (Tablo 3). Çoklu lojistik regresyon analizinde, VKİ (OR 0,87, CI 0,85-0,95, $p < 0,001$) ve mNUTRIC skor

(OR 2,3, CI 1,4-2,93, $p < 0,001$) 28 günlük mortalite ile ilişkili bulundu.

Günlük kalori alımı ile belirlenen enerji yeterliliği ve mNUTRIC skor arasındaki ilişki lojistik regresyon modele dahil edildi. Yüksek mNUTRIC skor grubunda, günlük enerji alımının azalması 28 günlük mortalite artışı ile ilişkili bulundu (yüksek mNUTRIC skor OR 1,65, CI 1,20-1,70, $p < 0,001$), ancak bu ilişki düşük mNUTRIC skor grubunda gözlenmedi (Şekil 1).

Tablo 1. Enerji hedefine göre hastaların genel özellikleri

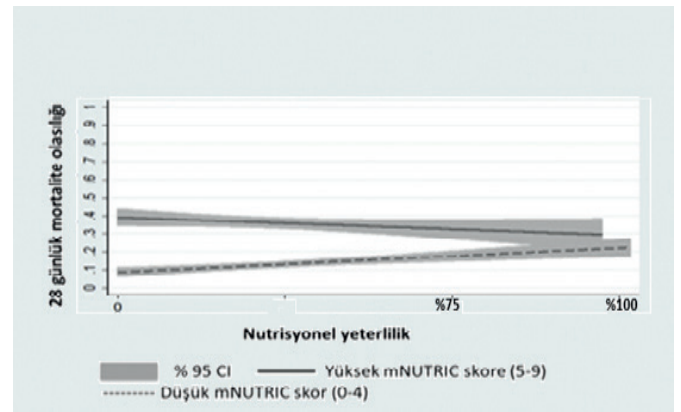
	Toplam (150)	Enerjinin <%75 (85)	Enerjinin ≥%75 (65)	P
Yaş	51±15,3	51,07±14,28	48,02±16,95	0,23
Cinsiyet K/E	80/70	42/43	33/32	0,668
APACHE II	26,68±7,34	26,64±7,15	25,15±6,79	0,225
SOFA	12,39±3,66	12,34±3,85	13,30±3,47	0,302
VKİ, kg/m ²	25,26±6,36	25,05±6,18	26,25±6,82	0,061
Yandaş hastalıklar				
Sepsis	51	22	16	0,075
Diyabet	73	47	16	0,094
Hipertansiyon	88	53	23	0,25
Obezite	32	22	6	0,222
Böbrek hastalığı	40	22	13	0,513

VKİ: Vücut kitle indeksi, K: Kadın, E: Erkek

Tablo 2. Enerji hedefi ile klinik sonuçların ilişkisi

	Total (n=150)	Enerjinin ≥%75 (n=65)	Enerjinin <%75 (n=85)	p
YBÜ yatış süresi (gün)	8,37	8,35	13,05	<0,001
Hastanede yatış süresi (gün)	19,25	17,12	25,36	0,029
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	8,67	6,75	12,25	<0,001
28 günlük mortalite	60	21	39	<0,001
mNUTRIC skor	5,8±1,7	5,58±1,75	6±1,9	0,328

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi



Şekil 1. Öngörülen 28 günlük mortalite ve nutrisyonel yeterlilik arasındaki ilişki

Tablo 3. Hastaların özelliklerinin 28 günlük mortalite ile ilişkisi

	Yaşayan (n=90)	Ölen (n=60)	p
mNUTRIC skor ort (SD)	4,25 (2,01)	6,27 (1,67)	<0,001
Kilo (kg)	66,75	59,1 (14,1)	0,002
Boy (cm)	170,2 (9,4)	169,9 (9,1)	0,7
VKi	25,1 (6,3)	22,3 (4,8)	0,008
APACHE II	23,1 (7,5)	30,4 (8,3)	<0,0001
NUTRIC skor			
Düşük (%)	87	13	0,0001
Yüksek (%)	64	36	
YBÜ'de yatış süresi, gün medyan (IQR)	3 (2-7)	4 (2-9)	0,012
Vazopresör kullanımı (%)	40	80	<0,001
RRT (%)	15	44	<0,001

SD: Standart deviasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, RRT: Renal replasman tedavisi, Ort: Ortalama

Tartışma

Bu çalışmada, mekanik ventilatör desteği alan ve enteral olarak beslenen hastalarda, nütrisyonel risk durumunun mortalite ile ilişkisini araştırdık. Yüksek mNUTRIC skoru olan ve günlük enerji ihtiyacının \geq %75'ini alan hastalarda, günlük enerji ihtiyacının $<$ %75'ini alan hastalara göre 28 günlük mortalite anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Ancak bu ilişki düşük mNUTRIC skoru olan hastalar için gösterilemedi.

NUTRIC skor geliştirilmesi sırasında Heyland ve ark (8), beslenme riski yüksek olan hastaların yeterli protein ve enerjinin erken verilmesinden yarar gördüğünü, ancak beslenme riski düşük hastalarda ise erken agresif beslenmenin zararlı olabileceğini gözlemlenmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde, mNUTRIC skoru yüksek olan ve hedef kalorisinin \geq %75'ini alan kritik hastalarda 28-günlük mortalite daha düşük bulundu. Ayrıca bu hasta grubunda YBÜ'de yatış süresinin daha kısa olduğunu gözlemlendik.

Kritik hastalarda yapılan çok merkezli gözlemsel çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde enerji ve protein alımının iyileştirilmesinin mortalite oranını düşürdüğü ve mekanik ventilatör süresini kısalttığı gösterilmiştir (11). Bu çalışma ayrıca, nütrisyonel desteğin düzeltilmesinin VKİ'si sınırda ($<$ 25 kg/m²) veya çok yüksek ($>$ 35 kg/m²) olan hastalarda etkili olduğunu göstermiştir.

YBÜ'de yatışları boyunca hastalarda, farklı nedenlere bağlı olarak büyük enerji açıkları gelişir. Uluslararası gözlemsel çalışmada, çoğu merkezin optimal beslenme desteğine ulaşmakta yetersiz kaldığı gösterilmiştir (\geq %80) (12). Bizim merkezimizde, hastaların sadece %43,3'de hedeflenen beslenme desteği verilebilmiştir. Yüksek riskli hastalarda iyatrojenik yetersiz beslenme oranının yüksek olması ve optimal enerji alımının sağkalıma etkisi (13), YBÜ'lerde beslenme riskinin değerlendirmesinin önemini yansıtmaktadır.

Bizim çalışmamızda, mekanik ventilatör desteği alan yüksek riskli hastalarda, düşük nütrisyonel destek ile mortalite arasında ilişki olduğu gösterdik. Benzer şekilde Weijs ve ark. (14), beslenmede protein ve enerji hedeflerine ulaşmanın mortalite oranını düşürdüğü göstermişlerdir.

Kritik hastalarda beslenme hedeflerinin ne olması gerektiği ve bu hedeflerin klinik sonuçlara etkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. YBÜ'de kritik hastalarda protokole bağlı kalarak enteral beslenme yeterliliğinin artırılmasının mekanik ventilatörde (15) ve hastanede kalış süresini kısalttığı ve mortalite oranını düşürdüğü gösterilmiştir (16). Gözlemsel bir çalışmada ise, hedef kalorisinin %33-65'ini alan hastaların daha yüksek sağkalım ve mekanik ventilatörden ayrılma oranına, ayrıca düşük sepsis olasılığına sahip olduğu tespit edilmiştir (6). Diğer bir çalışmada ise,

protokole bağlı kalarak beslenme miktarın artırılması klinik sonuçlara yansımamıştır (17). YBÜ'de mekanik ventilatör desteği alan 150 hastada yapılan prospektif kontrollü çalışmada, ilk 4 günde hedef kaloriye ulaşmış veya düşük hacimli beslenme uygulanmış gruplar arasında mortalite oranları benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, düşük hacimli enteral nütrisyon alan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni oranı, hastanede kalış süresi ve YBÜ'de kalış süresi anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (18). Yakın zamanda yapılan diğer bir prospektif, kontrollü çalışmada ise isteğe bağlı hipokalorik beslenmenin zararlı olmadığı gösterilmiştir (19).

Optimal nütrisyonel miktarı belirlemede ve sonuçları gözlemede zorluklarla karşılaşmaktayız. İlk olarak optimal beslenmenin belirlenmesi gereklidir. Mekanik ventilatör desteği alan kritik hastada optimal enerji ihtiyacı, indirekt kalorimetre ile ölçülen enerji sarfiyatına ek olarak %10 aktivite için eklenerek bulunur (20). Ancak biz bu çalışmada, kılavuz önerilerine (9,21,22) ve YBÜ protokolümüze uygun olarak, enerji gereksinimini 25 kcal/kg/gün formülüne göre hesapladık. 7-10 gün sonra hedef kalorinin %100'ünü tolere edemeyen hastalar da dahil, çalışma grubundaki hiçbir hastaya parenteral nütrisyon veya ek intravenöz dekstroz başlanmamıştır.

Standart enteral beslenme ürünleri düşük nitrojen/protein dışı kalori oranına sahip olmaları nedeniyle, klinikte protein desteği popüler hale gelmiştir (23). Ancak çalışma grubundaki hiçbir hasta standart enteral nütrisyon desteğine ek olarak protein veya anti-oksidan ve vitaminler gibi mikronütrisyon desteği almamıştır. Ayrıca, hiçbir hastaya 1,5 g/kg/gün protein hedefi konulmamıştır.

Kılavuzlar entübasyon sonrası 24-48 saat içinde enteral beslenmeyi önermektedir (9,21,23), ayrıca enteral beslenmeye travma veya YBÜ'ye kabul sonrası ilk 24

saat içinde başlamanın sağkalım üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir (24,25). Bu çalışmaya dahil edilen hastalara rutin klinik uygulamalarda bildirilenden çok daha erken zamanda (12,15,17,26,27), entübasyon sonrası 24 saat içinde enteral beslenme başlanmıştır.

Çalışmamız tek merkezli retrospektif olması, ayrıca enerji ihtiyacının indirekt kalorimetre yerine formül kullanılarak hesaplanması kısıtlılıklar arasında sayılabilir. YBÜ'de hangi tip vücut ağırlığının, örneğin düzeltilmiş, ideal, aktüel kullanılacağı da tartışma konusudur, biz hesaplamalarda hastaların aktüel kilosunu kullandık.

Sonuç

Sonuç olarak YBÜ'ye başvuran ve mekanik ventilatör desteği alan hastaların yaklaşık %60'ı beslenme riski altındadır ve mNUTRIC skoru 28 günlük mortalite ile ilişkilidir. Yüksek mNUTRIC skoru olan hastalarda hedeflenen günlük enerjinin ≥ 75 'inin verilmesi hasta sonuçlarını olumlu etkileyebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (No: 09.2019.031).

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Dizayn: B.B., M.H., İ.S., İ.C., Veri Toplama veya İşleme: B.B., M.H., İ.S., İ.C., Analiz veya Yorumlama: B.B., M.H., İ.S., İ.C., Yazan: B.B., M.H., İ.S., İ.C.

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med.* 2016;44:390-438.
- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Kondrup J1, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22:321-36.
- Singer P, Doig GS, Pichard C. The truth about nutrition in the ICU. *Intensive Care Med.* 2014;40:252-5.
- Preiser J-C, van Zanten AR, Berger MM, Biolo G, Casaer MP, Doig GS, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care.* 2015;19:35.
- Arabi YM, Haddad SH, Tamim HM, Rishu AH, Sakkijha MH, Kahoul SH, et al. Near-target caloric intake in critically ill medical-surgical patients is associated with adverse outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34:280-8.
- Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG. Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest.* 2003;124:297-305.
- Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux R N MC, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr.* 2005;24:502-9.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care.* 2011;15:R268.
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40:159-211.
- Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the "modified NUTRIC" nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr.* 2016;35:158-62.
- Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med.* 2009;35:1728-37.
- Cahill NE, Dhaliwal R, Day AG, Jiang X, Heyland DK. Nutrition therapy in the critical care setting: what is "best achievable" practice? An international multicenter observational study. *Crit Care Med.* 2010;38:395-401.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Wang M, Day AG. The prevalence of iatrogenic underfeeding in the nutritionally 'at-risk' critically ill patient: Results of an international, multicenter, prospective study. *Clin Nutr.* 2015;34:659-66.
- Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD, Driessen RH, de Jong E, Girbes AR, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:60-8.
- Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest.* 2004;125:1446-57.
- Martin CM1, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ; Southwestern Ontario Critical Care Research Network. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ.* 2004;170:197-204.
- Doig GS, Simpson F, Finfer S, Delaney A, Davies AR, Mitchell I, et al. Effect of evidence-based feeding guidelines on mortality of critically ill adults: a cluster randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:2731-41.
- Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, Sherman G, Schaiff R, Fraser V, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26:174-81.
- Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, et al. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372:2398-408.
- Sauerwein HP, Strack van Schijndel RJ. Perspective: Perspective: How to evaluate studies on peri-operative nutrition? Considerations about the definition of optimal nutrition for patients and its key role in the comparison of the results of studies on nutritional intervention. *Clin Nutr.* 2007;26:154-8.
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40:159-211.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW. Nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients: are we ready for evidence-based clinical practice guidelines? *Nutr Clin Pract.* 2004;19:193-200.
- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:277-316.
- Tian F, Heighes PT, Allingstrup MJ, Doig GS. Early Enteral Nutrition Provided Within 24 Hours of ICU Admission: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med.* 2018;46:1049-56.
- Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2009;35:2018-27.
- Rice TW, Swope T, Bozeman S, Wheeler AP. Variation in enteral nutrition delivery in mechanically ventilated patients. *Nutrition.* 2005;21:786-92.
- Mosier MJ, Pham TN, Klein MB, Gibran NS, Arnoldo BD, Gamelli RL, et al. Early enteral nutrition in burns: compliance with guidelines and associated outcomes in a multicenter study. *J Burn Care Res.* 2011;32:104-9.