

Urszula Dworzecka<sup>1</sup>, Ewa Otto-Buczowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

<sup>2</sup>Specjalistyczne Centrum Medyczne w Gliwicach

# Monitorowanie metabolizmu glukozy u pacjentów żywionych dojelitowo

## Monitoring of glucose metabolism in patients receiving enteral nutrition

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Dworzecka U, Otto-Buczowska E. Monitoring of glucose metabolism in patients receiving enteral nutrition. Clin Diabetol 2018; 7, 5: 230–233. DOI: 10.5603/DK.2018.0023.

Należy cytować wersję pierwotną.

### STRESZCZENIE

Hiperglikemia jest częstym zjawiskiem u pacjentów w stanie krytycznym, przy czym ze szczególnie dużą częstością występuje u chorych otrzymujących żywienie wspomagane. Jedną z najczęściej stosowanych form takiego żywienia stanowi żywienie dojelitowe. Do grupy pacjentów, którzy je otrzymują, należą chorzy na cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2 oraz inne postaci cukrzycy, a także chorzy, u których wcześniej nie stwierdzono cukrzycy. Podstawą farmakoterapii w tych stanach jest insulinoterapia. Zasady takiego leczenia u chorych z wcześniej rozpoznaną cukrzycą regulują wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Jak wynika z danych z piśmiennictwa, szczególnej uwagi wymagają pacjenci, u których wystąpiła hiperglikemia bez wcześniej stwierdzonej cukrzycy. Patomechanizm tego rodzaju zaburzeń jest bardzo złożony i chorzy ci wymagają szczególnej staranności przy ustalaniu programu insulinoterapii. Dotychczas brak jednoznacznych wytycznych w tym zakresie.

**Słowa kluczowe:** żywienie dojelitowe, hiperglikemia, cukrzyca, hiperglikemia niecukrzycowa, kontrola glikemii, insulinoterapia

### ABSTRACT

Hyperglycemia is frequently occurring in critically ill patients and the incidence is particularly high in patients receiving nutrition support. One of the forms of such nutrition is enteral nutrition, which is used particularly often. There are patients with type 1 diabetes, type 2 diabetes and other forms of diabetes as well as patients who have not previously been diagnosed with diabetes in this group of patients. The basis of pharmacotherapy in this case is an insulin therapy. The principles of such a therapy in patients with previously diagnosed diabetes are regulated by PTD guidelines. According to literature data, hyperglycemic patients with no previously diagnosed diabetes require special attention. The pathomechanism of these disorders is very complex and these patients require special care in determining the insulin therapy program. So far, there are no unambiguous guidelines in this area.

**Key words:** enteral nutrition, hyperglycemia, diabetes, non-diabetic hyperglycemia, glycaemic control, insulin therapy

### Wstęp

Żywienie jest ważnym składnikiem leczenia. U chorych w stanie ciężkim żywienie doustne jest zwykle niemożliwe. Opcję, która powinna być preferowana u pacjentów hospitalizowanych niemogących korzystać z żywienia doustnego, stanowi żywienie dojelitowe (EN, *enteral nutrition*).

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ewa Otto-Buczowska

ul. Jasnogórska 16/21, 44-100 Gliwice

e-mail: em.buczowski@pro.onet.pl

Nadesłano: 05.06.2018

Przyjęto do druku: 25.09.2018

Żywienie dojelitowe jest wskazane w zapobieganiu lub leczeniu niedożywienia, kiedy przyjmowanie pokarmów doustnie okazuje się niemożliwe bądź niewystarczające. Warunkiem jego zastosowania jest prawidłowe funkcjonowanie przewodu pokarmowego. Wskazania oraz sposób prowadzenia takiego żywienia zostały omówione w piśmiennictwie [1, 2].

Szczególną grupę wymagającą ustalenia wskazań do sztucznego odżywiania (AN, *artificial nutrition*) stanowią pacjenci ze schorzeniami nowotworowymi [3, 4]. U chorych onkologicznych podstawowe zapotrzebowanie energetyczne jest często podwyższone. Zwiększenie ilości pożywienia przyjmowanego przez pacjenta zmniejsza utratę masy ciała i tkanek oraz poprawia parametry czynnościowe organizmu [5, 6]. W tej grupie chorych konieczność wdrożenia leczenia żywieniowego wiąże się nie tylko z zabiegami operacyjnymi, ale także ze stosowaniem chemoradioterapii [7].

Postęp w zakresie poszerzenia możliwości terapeutycznych sprawia, że jeśli nawet schorzeń nowotworowych nie można wyleczyć, to w wielu przypadkach mogą one zostać przekształcone w schorzenia przewlekłe. W takich przypadkach istnieje konieczność zabezpieczenia chorych przed niedożywieniem. Jednym ze sposobów osiągnięcia tego celu jest żywienie dojelitowe (EN), a w szczególnych przypadkach — żywienie pozajelitowe (TPN, *total parenteral nutrition*). Obszerne omówienie tego zagadnienia zostało przedstawione przez międzynarodową grupę specjalistów [8].

### Mechanizmy zaburzeń homeostazy glukozy u pacjentów żywionych dojelitowo

Przy stosowaniu sztucznego odżywiania poważny problem stanowi występowanie hiperglikemii. Jest to poważne powikłanie, jest bowiem skojarzone ze wzrostem ryzyka występowania powikłań.

Obszerne omówienie tego zagadnienia przedstawili Gosmanov i Umpierrez [9], zwracając uwagę, że patogenesa tego zjawiska jest złożona. Istotną rolę odgrywają w tym wypadku podwyższenie stężenia glukozy we krwi, występujące w wyniku zwiększonego jej wytwarzania w wątrobie i zmniejszenia jej wykorzystania przez tkanki obwodowe podczas stresu, podwyższenie stężenia hormonów stresu i cytokin, jak również insulinooporność związana z regulacją wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów przez receptor insuliny. Nie bez znaczenia w odniesieniu do występowania hiperglikemii u pacjentów żywionych dojelitowo jest też ciągła ekspozycja jelitowa na wydzielanie i działanie hormonów inkretynowych lub zmniejszoną ekspresję transporterów glukozy w jelitach [10].

Wielu autorów zwraca uwagę na znaczenie różnicowania hiperglikemii wywołanej stresem (SH,

*stress-induced hyperglycemia*), nowo rozpoznanej hiperglikemii (NDK, *newly diagnosed hyperglycemia*) i hiperglikemii u osób z rozpoznaną cukrzycą (DM, *established diabetes mellitus*) [11].

Interesujące badania tego zagadnienia przedstawili Valizadeh Hasanloei i wsp. [12]. Autorzy ci stwierdzili, że szczególnie ryzykowne jest występowanie hiperglikemii związanej ze stresem lub urazem u pacjentów bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy. W grupie chorych hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii otrzymujących EN częstość występowania hiperglikemii u pacjentów bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy wynosiła 14,5%.

### Wyrównywanie zaburzeń

Hiperglikemia może być skutkiem samej choroby lub stosowanego leczenia, jest też częstym skutkiem ubocznym sztucznego odżywiania.

Na wstępie konieczne jest określenie typu zaburzeń glikemii i ustalenie, czy pacjent choruje na cukrzycę, czy też nie stwierdzono jej u niego wcześniej. Terapia zależy od tego, czy dotyczy chorych na cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2 lub inne rodzaje cukrzycy, czy też są to pacjenci bez wcześniej zdiagnozowanej cukrzycy.

Jako hiperglikemię u pacjentów hospitalizowanych przyjmuje się zwykle stężenie glukozy > 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Leczenie insuliną wdraża się zwykle przy stężeniu glukozy ≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l). Po rozpoczęciu insulinoterapii zalecane jest utrzymanie glikemii w granicach 140–180 mg/dl (7,8–10,0 mmol/l) [13]. Jako dolną granicę glikemii przyjmuje się 70 mg/dl (3,9 mmol/l). Takie wartości są przyjmowane również dla pacjentów żywionych sztucznie [14].

Procedury leczenia chorych z wcześniej rozpoznaną cukrzycą o podłożu autoimmunologicznym [*type 1 diabetes, type latent autoimmune diabetes of adults (LADA) diabetes*], u których podstawę leczenia stanowi intensywna insulinoterapia, są ściśle określone [15–17]. U pacjentów tych najczęściej stosuje się ciągły podskórny wlew insuliny (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) wraz z ciągłym monitorowaniem stężenia glukozy (CGM, *continuous glucose monitoring*). Takie postępowanie pozwala na dobre wyrównanie glikemii i redukcję ryzyka hipoglikemii [18, 19]. W tej grupie chorych w insulinoterapii zwykle wykorzystuje się analogi insuliny.

U pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie otrzymywali insuliny, terapię insuliną rozpoczyna się zwykle od małej dawki insuliny bazalnej z ewentualnym dodatkiem insuliny szybko działającej. Przy żywieniu dojelitowym na 10–15 g węglowodanów podaje się zwykle podskórnie 1 j. insuliny szybko działającej przed każdym posiłkiem [20, 21].

Obszerne omówienie tego zagadnienia na podstawie literatury przedmiotu przedstawili Corsino i wsp. [22], którzy u większości chorych zalecają jako dawkę początkową insuliny 0,3–0,5 j./kg mc./d. Leczeniem z wyboru u pacjentów z wcześniej rozpoznaną cukrzycą o podłożu autoimmunologicznym jest leczenie insuliną. Zaleca się utrzymanie wartości glikemii w granicach 100–180 mg/dl (5,6–10,0 mmol/l).

Przedmiotem dyskusji pozostaje leczenie chorych na cukrzycę typu 2 oraz pacjentów z hiperglikemią bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami u pacjentów tych należy zastosować insulinoterapię [15]. Dotyczy to chorych na cukrzycę typu 2 leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi, a także pacjentów bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy, u których do zaburzeń homeostazy glukozy doszło w wyniku wstrząsu septycznego lub urazu [23].

### Insulinoterapia w czasie żywienia dojelitowego

Obszerne omówienie zagadnienia wyrównywania glikemii u chorych wymagających sztucznego odżywiania na podstawie przeglądu piśmiennictwa przedstawili ostatnio Vennard i wsp. [24], którzy stwierdzają, że najlepszą kontrolę glikemii zapewnia ciągły wlew insuliny, jednak podawanie insuliny podskórnie pacjentom odżywianym dojelitowo lub pozajelitowo jest bezpiecznym i skutecznym sposobem leczenia hiperglikemii. Nie ma jednak ostatecznych ustaleń dotyczących insulinoterapii u tych chorych. Autorzy uważają, że konieczne są dalsze randomizowane badania w celu ustalenia optymalnego postępowania ukierunkowanego na wyrównywanie hiperglikemii u chorych wymagających EN lub TPN.

McCulloch i wsp., bazując na przeglądzie piśmiennictwa, stwierdzili, że u pacjentów żywionych pozajelitowo dawka insuliny konieczna dla uzyskania wyrównania metabolicznego waha się w bardzo szerokim zakresie [25]. Wyniki analizy kontroli glikemii u chorych żywionych dojelitowo opublikowali ostatnio autorzy amerykańscy [26]. Fatati i wsp. zaprezentowali rezultaty uzyskane w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy, u których stwierdzono przydatność zastosowania insulinoterapii w czasie EN lub TPN [27]. Autorzy hiszpańscy przedstawili zalecenia dotyczące dawkowania insuliny przy przechodzeniu z insulinoterapii dożylną na podskórne podawanie insuliny [28], zwracając uwagę, że w takim przypadku początkowa dawka insuliny na poziomie 50% dawki wcześniej stosowanej jest odpowiednia dla chorych żywionych dojelitowo, ale nieadekwatna do potrzeb pacjentów pozostających na żywieniu pozajelitowym.

Na trudności w metabolicznym wyrównaniu glikemii u chorych z wcześniej rozpoznaną cukrzycą wymagających żywienia dojelitowego (CENT, *continuous enteral nutrition therapy*) zwrócili uwagę Hijaze i Szalat [29]. Analizę piśmiennictwa dotyczącego insulinoterapii u pacjentów pozostających na żywieniu wspomaganym (NS, *nutritional suport*) przedstawili również Verçoza Viana i wsp. [30]. Podejmowane są próby ustalenia składu pożywienia stosowanego w żywieniu wspomaganym u pacjentów onkologicznych [31]. Nie ma w tym zakresie jednoznacznych zaleceń, można się jednak posłużyć wytycznymi opracowanymi dla chorych w stanach krytycznych [32–34].

### Podsumowanie

Stosowanie sztucznego odżywiania u ciężko chorych pacjentów stanowi poważne wyzwanie terapeutyczne. U osób tych zwykle, z racji choroby zasadniczej, występują różnego rodzaju zaburzenia metaboliczne, w tym zaburzenia metabolizmu glukozy. Jedną z najbardziej fizjologicznych postaci wspomaganego odżywiania jest żywienie dojelitowe. Dla utrzymania wyrównania glikemii u tych chorych konieczna jest farmakoterapia. W chwili obecnej leczeniem z wyboru, niezależnie od podłoża stwierdzanych zaburzeń, jest insulinoterapia. Reguły jej stosowania u chorych na cukrzycę insulinozależną zostały sprecyzowane. Większe zastrzeżenia budzi prowadzenie takiego leczenia u pacjentów bez wcześniej stwierdzonej cukrzycy. Jak wynika z danych z piśmiennictwa, są oni szczególnie narażeni na niekorzystny przebieg zaburzeń glikemii i wymagają bardzo starannej kontroli metabolicznej oraz indywidualnie dobranej terapii. Obecnie brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących leczenia żywieniowego pacjentów onkologicznych i zdaniem wielu autorów zagadnienie to wymaga pilnego opracowania.

### PIŚMIENNICTWO

- Hudson L, Chittams J, Griffith C, et al. Malnutrition Identified by Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Is Associated With More 30-Day Readmissions, Greater Hospital Mortality, and Longer Hospital Stays: A Retrospective Analysis of Nutrition Assessment Data in a Major Medical Center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018; 42(5): 892–897, doi: 10.1002/jpen.1021, indexed in Pubmed: 29385244.
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Society of Critical Care Medicine, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Society of Critical Care Medicine, American Society of Parenteral and Enteral Nutrition. 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(2):159–211, doi: 10.1177/0148607115621863.
- Goéré D, Cunha ASa. Parenteral and enteral nutritional support (excluding immunonutrition). *J Visc Surg.* 2015; 152(Suppl 1): S8–S513, doi: 10.1016/S1878-7886(15)30004-7, indexed in Pubmed: 26315578.

4. Klek S, Szybinski P, Szczepanek K. Perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: a summary of a decade of research. *World J Surg.* 2014; 38(4): 803–812, doi: 10.1007/s00268-013-2323-z, indexed in Pubmed: 24178185.
5. Garth AK, Newsome CM, Simmance N, et al. Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. *J Hum Nutr Diet.* 2010; 23(4): 393–401, doi: 10.1111/j.1365-277X.2010.01058.x, indexed in Pubmed: 20337847.
6. Gómez Sánchez MaB, García Talavera Espín NV, Monedero Saiz T, et al. Evaluation of perioperative nutritional therapy in patients with gastrointestinal tract neoplasms. *Nutr Hosp.* 2011; 26(5): 1073–1080, doi: 10.1590/S021216112011000500023, indexed in Pubmed: 22072355.
7. Mulasi U, Vock DM, Kuchnia AJ, et al. Malnutrition Identified by the Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Consensus Criteria and Other Bedside Tools Is Highly Prevalent in a Sample of Individuals Undergoing Treatment for Head and Neck Cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 [Epub ahead of print]; 42(1): 139–147, doi: 10.1177/0148607116672264, indexed in Pubmed: 27875280.
8. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017; 36(1): 11–48, doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015, indexed in Pubmed: 27637832.
9. Gosmanov A, Umpierrez G. Management of Hyperglycemia During Enteral and Parenteral Nutrition Therapy. *Current Diabetes Reports.* 2012; 13(1): 155–162, doi: 10.1007/s11892-012-0335-y, indexed in Pubmed: 21997598.
10. Deane AM, Rayner CK, Keeshan A, et al. The effects of critical illness on intestinal glucose sensing, transporters, and absorption. *Crit Care Med.* 2014; 42(1): 57–65, doi: 10.1097/CCM.0b013e318298a8af, indexed in Pubmed: 23963126.
11. Davidson P, Kwiatkowski CA, Wien M. Management of Hyperglycemia and Enteral Nutrition in the Hospitalized Patient. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30(5): 652–659, doi: 10.1177/0884533615591057, indexed in Pubmed: 26084507.
12. Valizadeh Hasanloei MA, Shariatpanahi ZV, Vahabzadeh D, et al. Non-diabetic Hyperglycemia and Some of Its Correlates in ICU Hospitalized Patients Receiving Enteral Nutrition. *Maedica (Buchar).* 2017; 12(3): 174–179, indexed in Pubmed: 29218064.
13. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital. Sec. 14. In *Standards of Medical Care in Diabetes — 2017.* *Diabetes Care.* 2017; 40(Suppl. 1): S120–S112.
14. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(1): 23–36, doi: 10.1177/0148607112452001, indexed in Pubmed: 22753619.
15. Diabetology C. 2018 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology.* 2018; 7(1): 1–90, doi: 10.5603/dk.2018.0001.
16. Acerini C, Craig ME, de Beaufort C, et al. Introduction to ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatr Diabetes.* 2014; 15(5, Suppl 20): 1–3, doi: 10.1111/pedi.12182, indexed in Pubmed: 25182304.
17. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care.* 2017; 41(Suppl 1): S1–S2, doi: 10.2337/dc18-sint01.
18. Aloji J, Bode BW, Ullal J, et al. Comparison of an Electronic Glycemic Management System Versus Provider-Managed Subcutaneous Basal Bolus Insulin Therapy in the Hospital Setting. *J Diabetes Sci Technol.* 2017; 11(1): 12–16, doi: 10.1177/1932296816664746, indexed in Pubmed: 27555601.
19. Leelarathna L, English SW, Thabit H, et al. Feasibility of fully automated closed-loop glucose control using continuous subcutaneous glucose measurements in critical illness: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2013; 17(4): R159, doi: 10.1186/cc12838, indexed in Pubmed: 23883613.
20. Korytkowski MT, Salata RJ, Koebel GL, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care.* 2009; 32(4): 594–596, doi: 10.2337/dc08-1436, indexed in Pubmed: 19336639.
21. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009; 32(6): 1119–1131, doi: 10.2337/dc09-9029, indexed in Pubmed: 19429873.
22. Corsino L, Dhatariya K, Umpierrez G. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitalized Patients. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K. ed. *Endotext [Internet]. com, Inc, South Dartmouth (MA) 2017.*
23. Otto-Buczowska E, Dworzecki T, Mazur-Dworzecka U, et al. Alterations in blood glucose homeostasis during septic or injury stress — hyperglycemia. *Fam Med Primary Care Rev.* 2008; 10(2): 197–205.
24. Vennard KC, Selen DJ, Gilbert MP. The management of hyperglycemia in noncritically-ill hospitalized patients treated with continuous enteral or parenteral nutrition. *Endocr Pract.* 2018 [Epub ahead of print], doi: 10.4158/EP-2018-0150, indexed in Pubmed: 30035626.
25. McCulloch A, Bansiya V, Woodward JM. Addition of Insulin to Parenteral Nutrition for Control of Hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018; 42(5): 846–854, doi: 10.1177/0148607117722750, indexed in Pubmed: 28792863.
26. Vallumsetla N, Epp L, Hurt RT, et al. Effect of Home Enteral Nutrition on Diabetes and Its Management. *Nutr Clin Pract.* 2018 [Epub ahead of print], doi: 10.1002/ncp.10104, indexed in Pubmed: 30004594.
27. Fatati G, Di Donato A, Grandone I, et al. Impact of Insulin Degludec in Hospitalized Patients With and Without Type 2 Diabetes Requiring Parenteral/Enteral Nutrition: An Observational Study. *Adv Ther.* 2018; 35(6): 809–816, doi: 10.1007/s12325-018-0709-x, indexed in Pubmed: 29777522.
28. Ramos A, Zapata L, Vera P, et al. Transition from intravenous insulin to subcutaneous long-acting insulin in critical care patients on enteral or parenteral nutrition. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64(10): 552–556, doi: 10.1016/j.endinu.2017.08.005, indexed in Pubmed: 29179857.
29. Hijaze D, Szalat A. Retrospective Evaluation of Glycemic Control With Basal-Bolus or Neutral Protamine Hagedorn Insulin Regimens in Patients Receiving Continuous Enteral Nutrition Therapy in Medicine Wards. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32(4): 557–562, doi: 10.1177/0884533617692765, indexed in Pubmed: 28760108.
30. Verçoza Viana M, Verçoza Viana L, Tavares AL, et al. Insulin Regimens to Treat Hyperglycemia in Hospitalized Patients on Nutritional Support: Systematic Review and Meta-Analyses. *Ann Nutr Metab.* 2017; 71(3–4): 183–194, doi: 10.1159/000481355, indexed in Pubmed: 29017173.
31. Kapała A. *Dieta w chorobie nowotworowej.* Buchmann, Warszawa 2018.
32. Kumpf VJ, de Aguilar-Nascimento JE, Diaz-Pizarro Graf JJ, et al. FELANPE, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN–FELANPE Clinical Guidelines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017; 41(1): 104–112, doi: 10.1177/0148607116680792, indexed in Pubmed: 27913762.
33. Patkova A, Juskova V, Havel E, et al. Energy, Protein, Carbohydrate, and Lipid Intakes and Their Effects on Morbidity and Mortality in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2017; 8(4): 624–634, doi: 10.3945/an.117.015172, indexed in Pubmed: 28710148.
34. Schetz M, Casaer MP, Van den Berghe G. Does artificial nutrition improve outcome of critical illness? *Crit Care.* 2013; 17(1): 302, doi: 10.1186/cc11828, indexed in Pubmed: 23375069.