

중환자의 영양치료

홍석경

울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실 외상 및 중환자외과

Nutrition Therapy in Critically Ill Patients

Suk-Kyung Hong

Division of Trauma and Surgical Critical Care, Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Nutrition therapy is challenging in critically ill patients. Critical illness is associated with a state of catabolic stress, in which stress hormones and inflammatory mediators are activated, resulting in proteolysis. Critically ill patients in intensive care units commonly have anorexia or may be unable to feed volitionally by mouth. Therefore, taking care to provide appropriate macronutrients and micronutrients in the form of enteral or parenteral nutrition is necessary. The energy deficit in acutely ill patients contributes to lean-tissue wasting associated with adverse outcomes. In contrast, excessive supply can cause not only metabolic complications but also adverse outcomes. Recently, nutrition therapy has been incorporated into critical care to improve clinical outcome during the acute phase of critical illness. Implementation of a feeding protocol and the involvement of a nutrition support team could lead to more systematic decisions regarding nutrition therapy and greater clinical benefits.

Keywords: Enteral nutrition, Intensive care units, Nutrition therapy, Parenteral nutrition

서론

중환자는 식욕감퇴, 의식저하 및 질병과 관련하여 경구식

이가 원활하지 않아 영양공급을 경장 혹은 정맥영양에 의존하는 경우가 많다. 중환자의 불충분한 영양공급이 장기화되면 골격근 소실, 면역력 저하 등으로 인해 인공호흡기 의존

Corresponding author: Suk-Kyung Hong

Division of Trauma and Surgical Critical Care, Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea, E-mail: skhong94@amc.seoul.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015 Korean Diabetes Association

도, 중환자실 재원일수, 그리고 사망률이 증가되는 등 악영향을 끼치게 된다. 반대로 과도한 영양공급은 급성기 과대사 상태에서 영양공급으로 인한 대사적 합병증을 발생할 수 있다. 따라서 중환자들은 특히 영양치료와 함께 영양평가는 물론 영양평가 및 모니터링도 간과해서는 안 될 중요한 영역 중 하나이다. 최근 들어 중환자의 영양치료가 임상경과에 직, 간접적인 영향을 끼친다는 사실이 입증되면서 올바른 영양치료에 대한 다양한 전향적 연구들이 활발히 이루어지고 있으며 이를 근거로 한 체계적인 영양치료가 기틀이 마련되고 있다[1-5].

본론

1. 영양치료 목적

중환자실에서 영양치료의 목적은 체지방체중(lean body mass) 보전, 면역기능 보전, 대사적 합병증 최소화 등이다. 첫째로 체지방체중 보전은 영양공급 본연의 목적이다. 중환자에서 장기간 열량공급 부족은 영양결핍을 초래하여 체력고갈로 인한 치료효과가 감소되고 합병증이 증가하게 된다. 특히 영양부족에 의한 골격근 감퇴 및 호흡근 약화는 인공호흡기 이탈을 지연시키고 감염을 증가시키는 원인이 된다[6]. 둘째 면역기능 보전은 중환자의 영양치료 시 반드시 함께 고려되어야 한다. 급성기에 발생하는 스트레스 반응은 영양치료를 통해 약화 또는 활성화시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 특히 중환자에서 조기 경장영양, 철저한 혈당조절, 면역영양의 사용 등은 면역반응을 호전시키는 것으로 입증되고 있다[4,7,8]. 마지막으로 대사적합병증 최소화는 특히 중환자의 영양치료 시 특히 유념하여야 할 사항이다. 중환자들은 질병으로 인한 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome)으로 인해 발생하는 스트레스호르몬과 염증매개체들로 인해 이화상태(catabolism)가 발생하여 단백질분해(proteolysis)가 증폭되어 임상적으로 감염률 증가, 상처치유 지연, 재원일수 증가, 사망률 증가 등을 초래한다. 따라서 중환자에서 영양공

급은 단순한 열량 지원뿐 아니라 환자의 대사상태를 고려한 영양치료의 개념으로 확장되고 있다[3].

최근 들어 중환자의 영양공급은 단순히 열량 및 영양소를 공급하는 영양지원(nutrition support)에서 한 걸음 나아가 환자마다 개별화된 영양치료 그리고 질병의 경과에 따라 대사상태에 맞춰 공급하는 영양치료(nutrition therapy)의 개념으로 확장되고 있다.

2. 초기 영양평가(Nutrition Assessment)

영양평가는 영양치료를 시작하기 위한 시작단계로 중환자의 영양요구량은 환자의 초기 영양평가에 따라 달리 결정된다. 따라서 영양불량 고위험군을 인지하여 치료를 시행하고 위험군에 따른 알맞은 영양치료 및 모니터링을 시행한다. 단백질열량영양부족(protein-energy malnutrition) 상태에서 중증 질환이 발생하면 에너지 소비(energy expenditure) 및 단백질 파괴는 가속되는 반면, 이에 따른 신체적 보상작용이 일어나지 않아 결론적으로 체내 단백질 및 에너지원이 고갈되고 생화학적, 면역학적 기능이 현저히 저하되어 질병으로 회복하는데 큰 장애요인이 된다[4,9,10].

중환자의 영양평가 시 일반 성인의 영양평가를 위해 주로 사용되는 지표인 체중, 체질량지수(body mass index), 인체계측(anthropometry)으로 대표되는 신체계측과 알부민(albumin), 프리알부민(prealbumin), 트랜스페린(transferrin), 총림프구수(total lymphocyte count), 피부지연면역반응(delayed cutaneous hypersensitivity) 등의 생화학적 검사는 중환자의 영양평가에 적용하는 데 한계가 있다. 신체계측은 질병과 관련하여 소생술 혹은 수술 등에 의한 체액증가, 부종 등 체중 및 체구성의 급격한 변화가 있는 단계이며, 영양지표로 흔히 사용되는 생화학적 검사들도 중증 질병 상태에서는 영양상태보다는 중증도를 더욱 반영하기 때문이다. 현재까지 보편적으로 받아들여지는 중환자의 영양평가 지표로는 중환자실 입실 직전 최근 체중의 변화, 최근 식욕의 변화, 질병의 중증도, 동반질환여부 등이다[10].

3. 영양공급량

중환자의 영양공급량은 치료경과 및 대사상태에 따라 조정하여 시행되어야 한다. 급성기에는 이화작용이 활발히 일어나면서 염증반응과 함께 스트레스 호르몬, 염증매개체 (inflammatory mediators) 등이 활성화되어 인슐린 저항성이 증가되어 혈당은 높게 유지되고 단백질 파괴는 지속된다. 이와 같은 과대사 상태에서 영양부족이 동반되지 않은 환자에게 열량을 과잉 공급하면 영양공급 측면에서도 도움이 되지 않을 뿐만 아니라, 오히려 감염률을 증가시키고 대사적 합병증을 일으키는 등의 역효과를 나타낼 수 있다. 급성기에는 20~25 kcal/day가 넘지 않게 영양공급을 하면서 질소평형(nitrogen balance), 간접열량측정법(indirect calorimetry) 등을 측정하며 환자의 상태에 맞추어 개별화된 영양치료를 권고한다. 초기에는 소량의 'trophic feeding' (일반적으로 500 kcal 이하)만으로도 경장영양에 의한 장 점막의 퇴화를 막아 면역학적 효과를 볼 수 있다는 연구결과들이 보고되고 있다[4]. EDEN randomized trial [11]에서 급성호흡부전환자들을 대상으로 중환자실 내원 이후 6일 동안 trophic feeding의 개념으로 하루에 400 kcal을 공급한 군과 초기부터 적극적인 경장영양을 시행한 군과 비교한 연구 외에도 Arabi 등[12]에 의해 중환자를 대상으로 허용적 저열량공급(permissive underfeeding)으로 열량목표량의 60~70%만 공급한 환자군과 적극적인 영양공급을 시행한 군을 대상으로 시행한 각각의 전향적 연구에서 임상결과에는 큰 차이를 보이지 않고 있다. 앞으로도 중환자의 영양치료에서 가장 쟁점이 되는 급성기 영양공급량에 대한 후속 연구들이 진행되고 있어 결과를 지켜볼 필요가 있겠다.

그러나 중환자가 회복기에 이르러 대사반응이 동화작용(anabolism)으로 전환되면 신체적 재합과 함께 영양치료를 30 kcal/kg/day 이상 적극적으로 시행한다[1,3,4].

중환자에게 충분한 단백질 공급은 매우 중요하다. 단백질은 골격근 및 급성기 단백질 전구체로서 체내 단백질의 빠른 회전율(turnover) 및 급성기의 광범위 이화작용에 의한 단백질분해를 통해 골격근 감소는 불가피하여 충분한 단백

질 공급이 필요하다. 현재 중환자에게 권장되는 단백질 공급량은 1.2~2.0 g/kg/day이다[1,3,4]. 단백질 대사를 반영하는 질소평형은 단백질의 소모를 측정하는 방법으로, 단백질의 섭취량과 배출량의 차이를 계산하여 산출된 값이다. 이를 바탕으로 단백질 공급량 조정이 필요하나, 신부전이나 간부전을 동반한 환자들은 단백질 대사능력 이상으로 합병증이 발생할 수 있으므로 지속적으로 합병증 발생여부를 면밀히 모니터링하여야 한다[13].

4. 경장영양

경장영양은 경구식이 불가능한 중환자에서 가장 먼저 고려하여야 할 영양공급 방법으로 중환자실 입실 후 24~48시간 이내에 시작한다[1,2,5]. 경장영양은 장점막의 통합성을 유지하고 감염률을 감소시킬 뿐 아니라, 정맥영양에서 발생하는 카테터 관련 합병증과 대사적합병증을 감소시키며 경제적인 측면에서도 경제적 측면도 유리하여 적극 권장된다.

경장영양의 공급로는 위장 혹은 소장식이(jejunal feeding)가 가능하다. 흡인(aspiration)의 위험도가 높거나, 위장식이(gastric feeding)의 적응도가 불량한 경우 소장식이 전환을 고려한다. 소장식은 수술적 접근 외에도 내시경이나 X선투시법(fluoroscopy)을 통한 중재를 통해 거치가 가능하다.

중환자 특히, 의식이 저하되어 있는 환자는 경장영양시 적응도를 신중하게 감시하여야 한다. 단순히 위잔류량(gastric residual volume)만으로는 경장영양의 적응도를 판단하는 것은 매우 위험하다. 현재 진료지침들은 허용 위잔류량 상한선을 250~500 mL로 비교적 높게 규정하고 있지만, 임상적으로 경장영양의 적응도는 위잔류량보다는 환자의 불편감 호소, 이학적 검사, 배변상태 등을 통해 다각적으로 신중히 감시하도록 권고하고 있다. 초기 원활한 경장영양이 진행되지 않는 경우 경장영양이 진행될 수 있도록 소장식이, feeding pump를 통한 지속적 주입, 및 위장운동 촉진제(motility agent) 사용 등 다양한 방법을 강구한다.

5. 보조적 정맥영양

중환자의 영양치료는 경장영양이 우월하다는 것은 이미 잘 알려져 있다. 그러나 중환자는 경장영양 금기증이거나, 설사 혹은 변비 등 위장관운동 이상, 경장영양 적응도 불량 등의 이유로 경장영양이 원활히 진행되지 않아 경장영양에 만 의존한다면 영양결핍이 가중되게 되어 보조적 정맥영양 공급은 불가피하다. 최근 많은 전향적 연구를 통해 중환자 영양치료에서 보조적 정맥영양의 역할이 규명되고 있다.

급성기부터 적극적인 열량공급을 경계하는 연구들이 나오면서 보조적 정맥영양의 공급시점에 대해서는 많은 논란이 있으나, 중환자실 입실 당시 이미 단백에너지영양실조 (protein-energy malnutrition)를 동반한 환자는 초기부터 경장영양과 정맥영양을 함께 시행하여 목표량을 공급하는 것을 권고한다[1,3]. 그러나 비교적 영양상태가 비교적 양호했던 환자에서 보조적 정맥영양의 역할에 대해서는 아직 좀 더 연구가 필요할 것 같다. European Society of Parenteral and Enteral Nutrition에서는 2009년 진료지침에서 경장영양이 원활하지 않은 경우 비교적 빨리 2일 내에 정맥영양을 고려할 것을 권고하고[3], 2009년에 American Society of Parenteral and Enteral Nutrition에서는 영양상태가 불량하지 않은 환자의 경우 7일이 지나도 경장영양이 원활히 진행되지 않으면 정맥영양을 보조적으로 시행할 것을 권고하였다[1].

이후 후속 연구들의 결과에 따르면 조기 보조적 정맥영양은 재원일수나 감염률이 높아 의료비용도 증가되지만 경장영양이 원활히 진행되지 않을 것으로 예상되는 환자의 경우 보조적 정맥영양은 인공호흡기 의존도를 낮출 수 있는 것으로 나타났다[14-16].

따라서 영양치료의 방법에 대해서는 환자의 상태 및 치료 경과에 따라 개별적인 치료가 시행되어야 하며 부적절한 영양치료는 임상결과에 직접적인 영향을 미칠 수 있다는 것을 알 수 있다.

6. 모니터링

중환자의 영양치료에서 모니터링은 매우 중요한 부분이다. 중환자에게 정맥영양 혹은 경장영양을 공급할 때 영양치료에 따른 적응도 및 부작용 발생 여부를 면밀히 관찰하여야 한다. 중증질환 및 이와 동반된 급만성 장기부전으로 인해 영양치료에 따른 합병증 발생빈도가 일반환자에 비해 높으며, 질병에 따른 이상소견과 영양치료에 의한 합병증을 감별하기 용이하지 않을 뿐만 아니라, 대부분의 환자들이 의식저하 혹은 진정제 사용으로 인해 의사소통이 원활하지 않아 놓치기도 쉽기 때문이다. 따라서 영양치료 시 면밀한 모니터링을 통해 조기 발견하여 중재함으로써 심각한 합병증을 사전에 치료하는 것이 중요하다.

1) 영양상태의 모니터링

① 질소평형

이화작용에 의해 초래되는 단백질 분해를 통해 발생하는 질소배출을 직접 측정하는 방법이다. 질소평형은 섭취가 충분치 않거나 이화상태로 인해 질소배출이 과다한 경우에 음의 질소평형을 초래한다. 효율적인 영양공급으로 질소소실을 가능한 빠른 시일 내에 회복시키는 것이 중요하다. 임상에서 질소의 평형은 대부분 소변으로 배출된다. 24시간 소변을 모아 요중 요소를 측정한다.

② 간접열량측정법

간접열량측정법은 산소소비량과 이산화탄소생산량을 측정하여 휴식기 에너지 소비량(resting energy expenditure)을 측정하는 방법이다. Resting Energy Expenditure (kcal/min)=3.9 VO₂+1.1 VCO₂[11]. 환자의 휴식기 에너지 소비량을 실시간으로 측정함으로써 환자에게 적절한 열량을 공급하는 것을 권고한다. 이는 영양공급에 따른 합병증을 최소화할 수 있는 방법 중 하나이다.

2) 정맥영양의 모니터링

정맥영양 시 발생할 수 있는 합병증은 카테터 관련 합병증

(기흉, 혈흉, 부적절한 위치, 카테터감염) 및 대사적 합병증(영양재개증후군 [refeeding syndrome], 고혈당, 담즙 정체, 간기능 이상) 등이 있다[1,2]. 특히 초기에는 수액, 전해질, 혈당 등의 잦은 모니터링을 통해 대사안정화 여부를 확인하고 안정화 이후에는 모니터링 횟수를 서서히 줄인다[2].

3) 경장영양의 모니터링

① 적응도 관찰

경장영양의 적응도의 판단을 위장여량을 기준으로 관찰하는 데에는 많은 논란이 있다. 중환자의 경우에는 위장관 기능을 종합적으로 파악(환자의 불편감 호소, 복부진찰, 배변활동, 복압)하여 임상적으로 관찰하는 것이 더욱 중요하다. 특히 혈액학적으로 불안정한 경우, 경장영양은 반드시 재고하여야 한다[1].

② 흡인예방

경장영양의 안전한 전달을 위해 가장 중요한 것 중 하나는 흡인예방이다. 흡인을 예방하기 위하여 금기증이 없는 한 상체거상을 30~45도 이상 유지한다. 또한 경장영양 주입 시 위장운동조절제 사용, 연속주입 혹은 소장식이로의 전환을 고려한다. 의료진의 공감대를 형성한 중환자실 내 영양치료 프로토콜은 안전하고 적절한 경장영양을 하는 방법 중 하나이다[1,2].

7. 프로토콜

1) 영양치료프로토콜

병원에 맞는 영양치료 프로토콜은 체계적이고 통합적인 영양치료를 위해 매우 중요하다. 중환자의 경장영양은 특히 잦은 시술, 검사 등의 이유로 처방한 공급양보다 실제로 적게 들어가거나, 의료진의 주관적 판단에 따라 영양치료가 지연 혹은 중단됨으로 실제적으로 영양공급이 처방한대로 진행되지 않거나 지연되는 경우가 많다. 따라서 의료진이 병원의 여건에 맞는 영양치료 프로토콜을 함께 만들고 이에 따라 체계적인 영양치료를 하게 되면 좀 더 효율적으로 영

양목표에 이르러 좋은 치료결과를 얻게 된다[1,17]. 인공호흡기 치료중인 외상성 뇌손상 환자에서 조기 경장영양을 시행하여 감염률을 의미 있게 낮췄다는 보고가 있다[18].

2) 혈당조절프로토콜

중환자에서의 혈당조절의 중요성은 이미 많은 연구를 통해 임상적으로 입증된 바 있다. 2001년 van den Berghe 등 [19]에 의해 80~110 mg/dL의 엄격한 혈당관리가 감염 및 중환자실 재원일수를 현격하게 낮추는 등 좋은 효과가 있음을 입증한 이후에 중환자의 혈당관리 중요성이 부각되면서 많은 후속 연구들이 진행되었다. 이후 2009년 시행된 NICE-SUGAR Study에 의하면 중환자에서 180 mg/dL 이하로 유지해도 혈당조절의 효과는 물론 저혈당의 위험으로부터 좀 더 자유로워질 수 있음이 입증되면서 중환자실의 혈당조절에 대한 개념이 정착되었다[20]. 적절한 혈당조절은 물론 혈당의 변동이 큰 경우도 중환자의 예후에 나쁜 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[21].

특히 영양치료와 혈당관리는 중환자실에서 밀접한 관련이 있다. 중환자의 급성기에 발생하는 내당능장애는 물론 정맥영양과 경장영양을 함께 하는 경우, 정맥영양에서 경장영양으로 이행되는 시기, 과도기식 혹은 경구식으로 이행되는 시기 등은 공급되는 열량 및 공급방법이 전환되어 기존의 혈당조정법으로는 실패할 가능성이 높으므로 영양치료법의 변화에 따른 혈당조절 방법을 함께 고려하여야 한다.

결론

중환자의 치료에서 영양치료는 수시간 내에 가시적인 치료효과를 보이는 것은 아니지만 수일에 걸쳐 서서히 영양치료로 인해 회복되는 모습을 확인할 수 있다. 이제까지 중환자의 치료에서 영양치료는 우선 순위에서 떨어져 간과되었던 것이 임상결과를 통해 큰 영향을 미칠 수 있다는 것이 입증되었다.

중환자의 영양치료는 경장 및 정맥영양 등 다양한 치료법과 시점이 중요하며, 영양평가 및 영양모니터링 등 다직종의

전문적인 영양치료가 필요하다. 따라서 중환자실 별 영양치료 프로토콜 마련 및 의사, 간호사, 약사, 영양사 등 다직종으로 구성된 영양집중지원팀(Nutritional Support Team)의 자문은 체계적인 영양치료를 할 수 있도록 도와준다.

중환자의 영양치료는 최근 활발한 임상시험을 통해 근거 중심의 치료지침이 큰 주류를 이루고 있으며, 최근 임상결과에 따라 좀 더 체계화되고 있다. 중환자의 영양치료는 집중치료 중 빠져서는 안될 중요한 치료의 한 축으로서 임상 의가 중환자의 영양치료에 대한 이해와 그 중요성을 염두에 두고 중환자의 초기 치료단계에서부터 영양치료도 함께 적극적으로 고려하여야 하겠다.

REFERENCES

1. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. 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.
2. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, van den Berghe G, Pichard C. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr* 2006;25:180-6.
3. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C, ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009;28:387-400.
4. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, Lyman B, Metheny NA, Mueller C, Robbins S, Wessel J; A.S.P.E.N. Board of Directors. Enteral nutrition

- practice recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:122-67.
5. Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, Heyland DK. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. *Nutr Clin Pract* 2014;29:29-43.
6. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, Heyland DK. 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.
7. Doig GS, Simpson F, Finfer S, Delaney A, Davies AR, Mitchell I, Dobb G; Nutrition Guidelines Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group. Effect of evidence-based feeding guidelines on mortality of critically ill adults: a cluster randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2731-41.
8. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, Elke G, Berger MM, Day AG; Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;368:1489-97.
9. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415-21.
10. 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.
11. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub

- J, Hite RD, Moss M, Morris A, Dong N, Rock P. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012;307:795-803.
12. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, Al-Dawood A, Al-Sultan M, Sakkijha MH, Kahoul SH, Brits R. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:569-77.
13. Hoffer LJ, Bistrrian BR. Why critically ill patients are protein deprived. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:300-9.
14. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506-17.
15. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, Thibault R, Pichard C. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2013;381:385-93.
16. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, Finfer SR, Cooper DJ, Heighes PT, Davies AR, O'Leary M, Solano T, Peake S; Early PN Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:2130-8.
17. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
18. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, Nelson RJ. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2525-31.
19. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
20. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
21. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105:244-52.