



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Le concept du « Baby stomach » appliqué à la nutrition du patient agressé

The “baby stomach” concept applied to the nutrition of the critically ill

Jean-Charles Preiser^{a,*}, Vincent Fraipont^b, Olivier Lheureux^a

^a Hôpital universitaire Erasme, université Libre de Bruxelles, route de Lennik 808, B-1070 Bruxelles, Belgique

^b Centre hospitalier régional de La Citadelle, boulevard du XIIème de Ligne, 1, B-4000 Liège, Belgique

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 3 mai 2019

Reçu sous la forme révisée

le 8 mai 2019

Accepté le 9 mai 2019

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Agression

Réanimation

Soins intensifs

Métabolisme

Macro-nutriments

Keywords:

Stress

Intensive care

Metabolism

Macro-nutrient

RÉSUMÉ

Suite à la mise en évidence d'effets néfastes d'un apport nutritionnel important à la phase aiguë de l'agression, le concept de « baby stomach » a été introduit pour illustrer la capacité réduite à utiliser les macro-nutriments et à freiner la production endogène de glucose. Les recommandations de pratique clinique publiées ont évolué parallèlement. Une « sous-nutrition permissive », soit des apports caloriques et azotés inférieurs aux dépenses et pertes lors de la phase initiale est actuellement recommandée par les sociétés savantes. Des apports caloriques progressifs atteignant un maximum de 70 % de la dépense énergétique au cours des 3 à 7 premiers jours qui suivent l'agression sont proposés. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux effets délétères d'apports nutritionnels excessifs sont partiellement élucidés et comportent la surnutrition, l'inhibition de l'autophagie et la présence d'une hypophosphatémie de rénutrition. Les données des études cliniques disponibles suscitent nombre de questions de recherche fondamentale et clinique, dont les réponses fourniront des éléments indispensables à l'amélioration de la prise en charge nutritionnelle du malade agressé.

© 2019 Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Following the findings of deleterious effects of excessive nutritional support during the acute phase of critical illness, the concept of “baby stomach” was introduced to characterize the restricted ability to use macro-nutrients and to inhibit the endogenous glucose production. The clinical practice guidelines evolved in parallel. “Permissive underfeeding”, e.g. caloric and nitrogen intakes lower than energy expenditure and protein losses during the acute phase are now recommended by the scientific societies. Progressive caloric intakes reaching a maximum of 70 % of energy expenditure during the first 3–7 days after injury are proposed. The underlying pathophysiological mechanisms of the deleterious effects of excessive nutritional intakes are partially elucidated and include overfeeding, the inhibition of autophagy and refeeding hypophosphatemia. The data from the available clinical studies trigger a number of basic and clinical research, whose answers are definitely needed to further improve the nutritional management of the critically ill patients.

© 2019 Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La nutrition du patient agressé par un traumatisme, une affection médicale grave, une intervention chirurgicale ou toute autre source de stress métabolique a toujours fait l'objet d'une attention accrue. Ces dernières années, des données cliniques discordantes provenant d'études prospectives randomisées contrôlées [1–3] et de la vague de recherche fondamentale qu'elles ont suscité

* Auteur correspondant. Service des soins intensifs, hôpital universitaire Erasme, 808, route de Lennik, B-1070 Brussels, Belgique.

Adresse e-mail : Jean-Charles.Preiser@erasme.ulb.ac.be (J.-C. Preiser).

<https://doi.org/10.1016/j.nupar.2019.05.003>

0985-0562/© 2019 Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

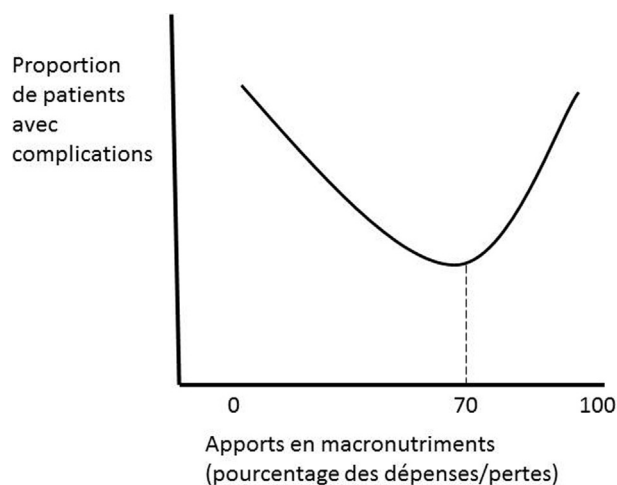


Fig. 1. Représentation schématique de la relation entre apports nutritionnels et devenir des malades agressés (mortalité, taux de complications, durée de séjour). Adapté des références 8 et 9.

ont généré des controverses [4]. Jusqu'il y a peu, les associations indubitables entre un accroissement des complications d'une part et l'existence d'une dette calorique (apports-dépenses) et/ou protéique cumulées au cours du séjour appuyaient les recommandations d'apports caloriques et protéiques élevés aussi tôt que possible, en vue de limiter cette dette et d'atténuer la négativité du bilan calorico-azoté [5-7]. Depuis une dizaine d'années, ce concept « more is better » (plus=mieux) surtout appuyé par des études observationnelles a été revisité et battu en brèche par les résultats d'autres études observationnelles [8,9] (Fig. 1) et interventionnelles qui ont comparé différents niveaux d'apports caloriques et/ou protéiques sur le devenir de malades agressés [10,11]. Ces études n'ont pas montré de bénéfice en faveur d'un apport énergétique ou protéique précoce calculé en vue de prévenir une dette en nutriments. Plus interpellant, les études dont la différence d'apports était la plus importante entre les deux groupes ont révélé un moins bon devenir clinique chez les patients qui recevaient des apports majorés [1-12]. Des effets délétères ont également été constatés chez les patients pédiatriques exposés à des apports correspondants à la dépense énergétique dès la phase aiguë [13]. L'ensemble de ces données a été à l'origine du concept de « baby stomach » explicité plus en détail dans le paragraphe « Conclusions, questions en suspens et priorités de recherche ».

Les effets potentiellement délétères d'un apport énergétique et/ou protéique égal ou supérieur aux dépenses à la phase aiguë de l'agression méritent certainement réflexion, et font l'objet de la présente mise au point. Nous évoquerons successivement les acquisitions récentes relatives à la physiopathologie, et aux hypothèses de mécanismes de toxicité potentiels des apports nutritionnels excessifs pour conclure par les aspects pratiques, l'évolution des recommandations et les questions en suspens.

1. Éléments physiopathologiques

La description *princeps* de Sir Cuthberston des phases de reflux (« ebb phase ») et de flux (« flow phase ») [14] a évolué en parallèle des progrès réalisés dans la prise en charge des patients agressés vers la description d'une succession de trois phases (précoce, tardive et de récupération ou convalescence) décrites par les chirurgiens [15] et les réanimateurs notamment au cours du sepsis [16]. Les caractéristiques métaboliques de ces phases sont représentées schématiquement à la Fig. 2. Globalement, la phase aiguë post-agressive est caractérisée par une dépense énergétique modérée, et l'utilisation prépondérante du glucose comme

substrat énergétique. Le glucose résulte de la mobilisation rapide des stocks de glycogène hépatique puis de la néoglucogenèse à partir de substrats mobilisés sous l'effet de l'insulino-résistance périphérique [17]. La provision de substrats exogènes ne freine que partiellement la néoglucogenèse [18], et fait courir un risque de surnutrition liée à l'addition de ce glucose endogène aux nutriments administrés [19]. Au cours des phases tardives et de convalescence, la dépense énergétique s'accroît, la résistance anabolique diminue et l'organisme récupère la capacité d'utiliser les substrats pour les synthèses protéiques.

Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à cette succession de phases ne sont qu'incomplètement élucidés. Parmi les acteurs potentiels, l'activité du système nerveux sympathique dans les secondes qui suivent l'agression, les modifications hormonales y compris le rôle des entérohormones et les médiateurs de l'inflammation ont été identifiés [17,20]. Le déclenchement ou l'aggravation de la résistance à l'insuline représente un effet mesurable et commun à tous ces mécanismes. Comme suggéré par MR Soeters et PB Soeters [21], puis par Marik et Bellomo [22], la résistance à l'insuline et l'hyperglycémie de stress qui en résulte sont des mécanismes adaptatifs qui ont permis la survie à l'agression d'une grande variété d'espèces animales, des plus primitives aux plus complexes. De façon finaliste, la capacité de développer une résistance à l'insuline représenterait un avantage sélectif au sens darwinien du terme. En pratique clinique contemporaine, le respect de ce mécanisme d'insulino-résistance peut être traduit en phase aiguë par l'application d'un contrôle glycémique intermédiaire (plutôt que strict) [23] et d'une sous-nutrition permissive (*permissive underfeeding*) plutôt que normocalorique durant les premiers jours qui suivent l'agression [24].

1.1. Activité du système nerveux sympathique

Le système nerveux central est activé immédiatement après l'agression via l'activation du neurone post-ganglionnaire et de la glande médullo-surrénale. L'activation du neurone post-ganglionnaire entraîne la libération de noradrénaline qui active à son tour les récepteurs adrénérgiques, tandis que la stimulation des cellules chromaffines de la glande médullo-surrénale provoque la libération de noradrénaline et d'adrénaline dans la circulation sanguine. Ces catécholamines exercent un effet contra-insulinique connu de longue date, et induisent une augmentation de la production hépatique de glucose. L'insulino-résistance est fortement accrue par la noradrénaline et l'adrénaline [25].

1.2. Modifications hormonales

En situation de stress, l'initiation d'un mécanisme neuroendocrinien a lieu dans une région située près de l'hypothalamus, le noyau paraventriculaire, qui induit l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Celle-ci provoque la libération d'hormones telles que l'adrénocorticotrophine (ACTH), la thyroïdostimuline (TSH), et les hormones de croissance (GH), et d'hormones folliculo-stimulante (FSH) et lutéinisante (LH) par l'anté-hypophyse. Les taux circulants des hormones périphériques libérées en réponse à ces facteurs pituitaires sont cependant réduits, phénomène interprété comme une résistance périphérique aux stimuli hypophysaires. Exception notable : le cortisol [26], dont l'augmentation de concentration est liée à une diminution de la dégradation enzymatique [27].

Par ailleurs le glucagon joue probablement un rôle important en situation post-agressive par son effet contra-insulinique bien connu. Plus récemment, une majoration du catabolisme hépatique des acides aminés a aussi été attribuée au glucagon dont la production est augmentée par l'infusion intraveineuse d'acides aminés [28].

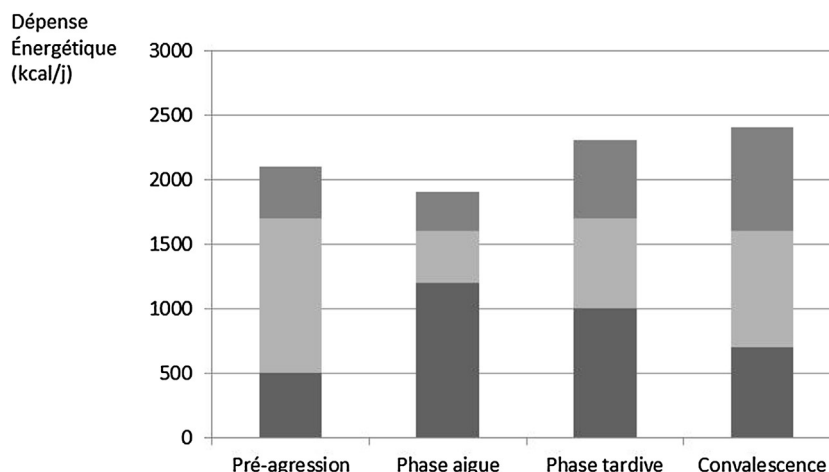


Fig. 2. Phases métaboliques successives pré et post agression. La dépense énergétique (axe Y) et l'utilisation des substrats énergétiques (glucides en gris foncé, lipides en gris clair, protéines en gris intermédiaire) varient au cours des différentes phases.

En plus de ces voies endocriniennes bien caractérisées, les adipokines [29], via la modulation de la résistance à l'insuline, et certaines entérohormones produites par le tube digestif, participent vraisemblablement aux adaptations métaboliques secondaires à l'agression [30]. La diminution des concentrations plasmatiques de ghreline [31] et l'augmentation de la concentration de PYY [32] qui régulent physiologiquement la prise alimentaire, peuvent participer à l'anorexie en cours d'agression [33,34]. Néanmoins, le rôle précis et les implications thérapeutiques éventuelles de la sécrétion d'adipokines et d'entérohormones dans la gestion du malade agressé restent largement méconnus.

1.3. Inflammation

Les composantes inflammatoires, immunitaires et comportementales interviennent plus tardivement dans la riposte au stress métabolique. La composante inflammatoire est médiée en partie par le système nerveux central, les cytokines et d'autres médiateurs. Leurs rôles sont probablement majeurs et polymorphes, puisqu'ils affectent les voies métaboliques, tant au niveau de la signalisation cellulaire qu'en modifiant les flux sanguins régionaux, et donc le transport de substrats énergétiques. La composante immunitaire implique à la fois une réponse innée et une réponse humorale. Elle conduit à la production d'anticorps et de cytokines comme le *tumor necrosis factor* (TNF-alpha initialement appelé « cachectine »), l'interleukine-1 ou l'interleukine-6 qui favorisent la protéolyse et la lipolyse, et accroissent la production de glucagon [35].

2. Mécanismes de toxicité potentiels (surnutrition, inhibition de l'autophagie, syndrome de renutrition)

Les effets délétères liés à un excès de macro-nutriments à la phase aiguë de l'agression peuvent être de trois ordres :

- surnutrition (*overfeeding*) ;
- inhibition de l'autophagie ;
- syndrome de renutrition inappropriée (*refeeding syndrome*).

Nous envisagerons successivement chacun de ces mécanismes.

2.1. Surnutrition (*overfeeding*)

Les effets néfastes d'un excès d'apports de nutriments ont été identifiés à l'époque de l'hyperalimentation (parentérale) [36].

L'accumulation de lipides formés de novo au niveau du foie et des muscles, l'hypertriglycéridémie, l'excès de production de dioxyde de carbone, la surcharge azotée à éliminer par voie rénale et enfin les transferts ioniques (« shifts ») contribuent aux multiples dysfonctions d'organes constatées lors de l'administration de 3500–4000 kcal/jour ou de 0,4–0,6 grammes d'azote/kg.jour. Même si, de nos jours, les quantités de nutriments administrés ont été revues à la baisse, il est toujours possible d'arriver à une situation de surnutrition en raison de l'addition des calories exogènes amenées par la nutrition ou par les perfusions de glucose ou de solvant lipidique (propofol) et comme évoqué plus haut, du glucose produit en grande quantité par les organes néoglucogéniques (foie, rein, intestin) [19,37]. Le mécanisme régulateur d'inhibition de la néoglucogénèse par l'apport de nutriments étant dépassé, la production endogène n'est plus freinée. Une sous-étude de EPANIC [38] a confirmé la présence de dépôts lipidiques dans des biopsies musculaires de patients recevant une nutrition parentérale précoce. Une atténuation du signal musculaire (mesurable au scanner) proportionnelle à la quantité de calories administrées ainsi qu'une atteinte fonctionnelle musculaire ont également été observées dans le groupe « parentérale précoce » [39].

2.2. Inhibition de l'autophagie

Un mécanisme d'autophagie a été décrit dans les cellules tumorales soumises à un traitement cytotoxique. Sa finalité serait l'élimination des déchets accumulés au sein du cytoplasme via la formation d'autophagosomes [40,41]. Physiologiquement et en lien avec les apports nutritionnels, ce processus d'autophagie est inhibé par les nutriments et l'insuline et activé par le jeûne. Ainsi, la préservation de ce mécanisme d'élimination des déchets cellulaires induits par l'agression est observée en cas de jeûne. Cette hypothèse a été confirmée indirectement en conditions expérimentales et cliniques au niveau de myocytes et d'hépatocytes [40]. À l'inverse, des apports de nutriments excessifs pourraient l'inhiber et expliquer les effets délétères d'apports nutritionnels excessifs par l'accumulation de déchets cellulaires. Malheureusement, en l'absence de preuves directes mesurables comme par exemple la concentration de biomarqueurs sanguins, l'importance physiologique de la préservation de l'autophagie chez le patient agressé est pour l'instant spéculative.

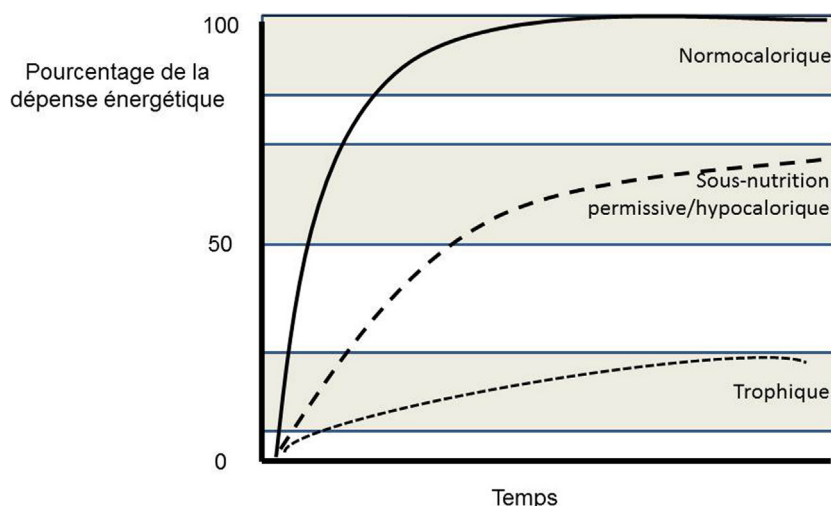


Fig. 3. Représentation graphique des concepts de nutrition normocalorique visant à compenser 100 % de la dépense énergétique (ligne noire pleine), de la sous-nutrition permissive et hypocalorique visant à compenser un maximum de 70 % de la dépense énergétique (ligne interrompue) et de la nutrition trophique dont le but est la protection de l'intestin et consiste à administrer un minimum de nutriments par voie entérale (ligne pointillée).

2.3. Syndrome de renutrition inappropriée (refeeding syndrome)

Connu de longue date comme une conséquence de la reprise alimentaire après un jeûne prolongé, le syndrome de renutrition inappropriée (SRI) ou *refeeding syndrome* a été bien caractérisé et les facteurs de risque en sont bien connus [42]. Chez le patient agressé, l'hypophosphatémie de renutrition pourrait représenter une forme fruste de SRI et une source de complications en situation post-agressive. En effet, à l'exception de certaines admissions aiguës, la plupart des patients agressés ont eu des périodes de jeûne liées à la maladie (anorexie, dépression, dysgueusie), aux investigations (jeûne imposé avant scanner, endoscopie, chirurgie) ou aux traitements (modifications du goût, nausées, etc) qui ont précédé l'agression. Lors de la renutrition, la glycolyse stimulée par une sécrétion massive d'insuline consomme rapidement les stocks de thiamine et d'électrolytes intracellulaires au premier rang desquels figure le phosphate. L'incidence des hypophosphatémies de renutrition chez le malade sévèrement agressé a été récemment mesurée par Olthof et collaborateurs chez des patients de réanimation au respirateur depuis au moins 7 jours [43]. Une hypophosphatémie de renutrition telle que décrite dans les formes authentiques de SRI a été observée chez 37 % des malades, indépendamment de leur état nutritionnel. En Australie, Doig et collaborateurs ont randomisé 339 malades qui ont présenté une hypophosphatémie de renutrition en deux bras : (1) gestion standard ou (2) restriction calorique, suppléments vitaminés et monitoring rapproché de la phosphatémie. Un gain significatif de mortalité hospitalière à 60 jours a été observé en faveur du groupe « restriction calorique » [44].

Ces éléments interpellants ont conduit à la recommandation d'un monitoring rapproché de la phosphorémie en cours de renutrition après jeûne, même de courte durée et de restriction calorique en cas d'hypophosphatémie associée à la renutrition [45].

3. Implications pratiques

Il ressort de ces données récentes qu'un apport important de macro-nutriments à la phase aiguë de l'agression est potentiellement dommageable, pour de multiples raisons. Ce constat est certainement valable pour les apports glucido-lipidiques, et peut-être protéiques [46]. Si elle était encore débattue il y a quelques années [4], la tendance actuelle est de recommander une sous-nutrition permissive, définie comme un apport d'énergie et de

protéines inférieurs à la dépense énergétique et aux pertes azotées. En pratique, le maximum d'apports ne dépassera pas 50–70 % des pertes en phase aiguë [47] (Fig. 3). Aucune étude prospective n'a comparé à ce jour sous-nutrition permissive et nutrition trophique, entendue comme un apport minimal de nutrition entérale (débit d'une solution polymérique standard de 10–20 mL/h) à visée exclusive de protection de la muqueuse intestinale.

La tendance de fond de limiter les apports de macro-nutriments au cours de la phase aiguë est traduite par l'évolution des recommandations de pratique clinique publiées depuis 2014 (Tableau 1) [24,48,49] et <https://criticalcarenutrition.com/resources/cpgs/past-guidelines/2015>. En phase aiguë, il n'y aurait donc pas d'équivalence entre dépenses ou pertes et besoin.

Cependant, la mesure de la dépense énergétique nécessaire au calcul des apports caloriques maximaux (calorimétrie indirecte), comme le degré d'insulino-sensibilité « on-line » requis pour différencier la phase aiguë (insulino-résistance maximale) de la phase tardive (diminution de l'insulino-résistance) n'étant pas disponible à large échelle, des schémas progressifs de nutrition [41,50] sont proposés (Fig. 4), afin de limiter les risques liés à une nutrition excessive à la phase précoce et insuffisante à la phase tardive. La physiologie du patient, et en particulier la tolérance digestive à la nutrition entérale doit servir de guide à l'individualisation de ces schémas standardisés de prise en charge.

4. Conclusions, questions en suspens et priorités de recherche

Comme le lecteur l'aura perçu, la gestion de la nutrition du patient agressé est un domaine évolutif et mouvant [4]. De nombreuses incertitudes persistent et devraient faire l'objet de recherches expérimentales et cliniques. Les résultats de Nutriréa-3, qui vise à comparer les effets de la sous-nutrition permissive à une nutrition normocalorique sur la mortalité à 90 jours du patient de réanimation (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03573739) pourra répondre à la question des apports nutritionnels optimaux en phase post-agressive. Entretemps, le précepte hippocratique « *Primum non nocere* » (par une nutrition excessive à la phase précoce, ou insuffisante à la phase tardive/de convalescence anabolique) doit prévaloir.

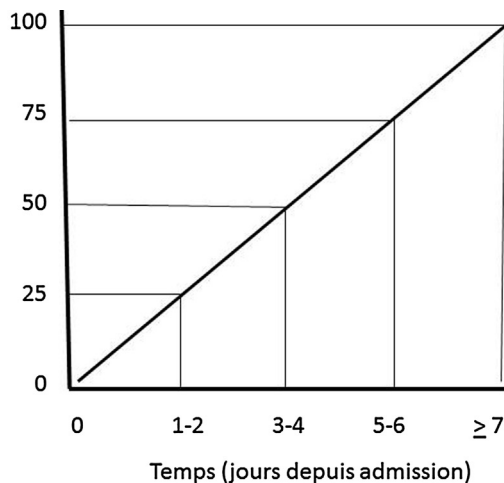
Dans la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA), les études montrent que la stratégie de ventilation doit recourir à des volumes courants faibles et des pressions

Tableau 1

Résumé des apports nutritionnels recommandés par les consensus d'experts et recommandations de pratique clinique publiés depuis 2014.

Recommandations formalisées d'experts SFNEP/SFAR/SRLF (2014) [48]	Canadian clinical practice guidelines (2015) https://criticalcarenutrition.com	ASPEN/SCCM (2016) [49]	ESPEN (2019) [24]
Il faut probablement limiter plutôt que compenser le déficit énergétique précoce durant la 1 ^{re} semaine	La sous-nutrition intentionnelle pourrait être envisagée chez les patients à faible risqué nutritionnel	Sur base d'un consensus d'experts, nous suggérons que les patients à haut risqué nutritionnel ou sévèrement dénutris reçoivent les apports nutritionnels cibles aussi rapidement qu'ils le tolèrent tout en surveillant attentivement la survenue d'un syndrome de renutrition durant les premières 24–48 h	La nutrition hypocalorique (maximum 70 % de la dépense énergétique) est préférée à la nutrition isocalorique (plus de 70 % de la dépense énergétique) au cours de la phase aiguë de l'agression

Proportion (%) minimale de la dépense énergétique et/ou des pertes protéiques à compenser

**Fig. 4.** Exemple d'augmentation graduelle des apports caloriques et azotés exprimés en proportion de la dépense énergétique et des pertes protéiques – adapté de la référence 41.

intra-thoraciques limitées afin de ne pas exposer des poumons abîmés à des lésions supplémentaires et ceci même si les besoins ventilatoires ne sont pas rencontrés. Cette stratégie ventilatoire implique un risque d'hypercapnie et d'hypoxémie qui sera tolérée ou prise en charge par un système extracorporel au cas par cas. Gattinoni et Pesenti ont ainsi décrit cette stratégie comme celle du « baby lung » [51] le poumon d'un adulte en SDRA doit être ventilé comme celui d'un bébé. Par analogie, la nutrition d'un patient en phase aiguë d'une agression doit se faire comme si l'estomac était celui d'un bébé sans cibler une compensation des dépenses. Il s'agit du concept du « baby stomach » [52].

En ce qui concerne les pistes prioritaires de recherche, elles sont multiples et il est difficile d'établir un classement. Sur le plan physiopathologique, l'identification précoce de marqueurs de surnutrition, de biomarqueurs de l'autophagie, et des facteurs de risque de SRI devraient améliorer la compréhension du métabolisme post-agressif. L'identification des patients les plus à risque de dénutrition nécessite aussi une attention particulière afin de pouvoir orienter nos efforts. Il est possible que les patients les plus à risque et/ou les plus sévèrement dénutris présentent aussi le plus grand risque de syndrome de renutrition et qu'il faille dès lors être encore plus prudent et progressif. Nous ne disposons actuellement que du score de risque nutritionnel NUTRIC [53] élaboré sur base des scores de gravité des patients et de marqueurs inflammatoires, mais il ne comporte aucune variable nutritionnelle. L'utilité et la pertinence clinique de ce score nécessitent une évaluation prospective plus convaincante que les données de validation disponible sur une cohorte rétrospective [7]. L'incorporation de variables nutritionnelles (perte de poids, IMC, éléments de composition corporelle) pourrait améliorer la

pertinence clinique d'un score prédictif du risque nutritionnel en situation d'agression.

Sur le plan thérapeutique, l'évaluation des effets d'apports caloriques calculés en fonction d'une proportion croissante de la dépense énergétique mesurée et/ou de l'insulino-sensibilité nous semblent importants. De même, la mesure des effets d'apports protéiques croissants sur la production de glucagon, l'insulino-sensibilité [54] et le degré de protéolyse en phase précoce pourraient utilement nous guider à la recherche d'un rapport risque/bénéfice optimal. Pour la phase tardive, la combinaison d'apports nutritifs et d'activité physique sur le métabolisme et la fonction musculaire à moyen et long terme représentent des axes de recherche clinique prioritaires [55].

Déclaration de liens d'intérêts

JCP: Baxter, Fresenius, Nestlé, Nutricia - VF: Baxter, Fresenius, Nutricia.

Références

- [1] Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506–17.
- [2] Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2013;381:385–93.
- [3] 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;372:2398–408.

- [4] Preiser J-C, van Zanten ARH, 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.
- [5] Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, Revelly J-P, Cayeux RNM-C, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 2005;24:502–9.
- [6] Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr* 2006;25:37–44.
- [7] 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.
- [8] Crosara ICR, Mélot C, Preiser JC. A J-shaped relationship between caloric intake and survival in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2015;5(1):1–7.
- [9] Zusman O, Singer P. Resting energy expenditure and optimal nutrition in critical care: how to guide our calorie prescriptions. *Crit Care* 2017;21:128.
- [10] Preiser JC, Taccone FS. Nutrition in critically ill patients: where do we stand? *Minerva Anestesiologica* 2016;82:908–13.
- [11] Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med* 2014;370:1227–36.
- [12] Braunschweig CA, Sheean PM, Peterson SJ, Gomez Perez S, Freels S, Lateef O, et al. Intensive nutrition in acute lung injury: a clinical trial (INTACT). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39:13–20.
- [13] Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med* [Internet] 2016;374:1111–22.
- [14] Cuthbertson DP. Post-shock metabolic response. *Lancet* 1942;239(6189):433–7.
- [15] Jeevanandam M, Shamos RF, Petersen SR. Substrate efficacy in early nutrition support of critically ill multiple trauma victims. *J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:511–20.
- [16] Kreyman G, Grosser S, Buggisch P, Gottschall C, Matthaei S, Greten H. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1012–9.
- [17] Preiser J-C, Ichai C, Orban J-C, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth* 2014;113:945–54.
- [18] Wolfe RR. Sepsis as a modulator of adaptation to low and high carbohydrate and low and high fat intakes. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(Suppl 1):S136–42.
- [19] Fraipont V, Preiser J-C. Energy estimation and measurement in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:705–13.
- [20] Reintam Blaser A, Berger M. Early or late feeding after ICU admission? *Nutrients* 2017;9:E1278.
- [21] Soeters MR, Soeters PB. The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin Nutr* 2012;31(6):1002–7.
- [22] Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia. *Crit Care Med* 2013;41:e93–4.
- [23] Ichai C, Preiser J-C. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care* 2010;14:R166.
- [24] Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48–79.
- [25] Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009;373(9677):1798–807.
- [26] Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1827–34.
- [27] Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med* 2013;368:1477–88.
- [28] Thiessen SE, Derde S, Derese I, Dufour T, Vega CA, Langouche L, et al. Role of glucagon in catabolism and muscle wasting of critical illness and modulation by nutrition. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1131–43.
- [29] Koch A, Gressner OA, Sanson E, Tacke F, Trautwein C. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. *Crit Care* 2009;13:R95.
- [30] Marques M, Perre S, Aertgeerts A, Derde S, Guiza F, Casaer MP, et al. Critical illness induces nutrient-independent adipogenesis and accumulation of alternatively activated tissue macrophages. *Crit Care* 2013;17:R193.
- [31] Santacruz CA, Quintairos A, Righy C, Crippa IA, Couto L, Imbault V, et al. Is there a role for enterohormones in the gastroparesis of critically ill patients? *Crit Care Med* 2017;45:1696–701.
- [32] Nematy M, O'Flynn JE, Wandrag L, Brynes AE, Brett SJ, Patterson M, et al. Changes in appetite related gut hormones in intensive care unit patients: a pilot cohort study. *Crit Care* 2005;10(1):R10.
- [33] Deane A, Chapman MJ, Fraser RJL, Horowitz M. Bench-to bedside review: the gut as an endocrine organ in the critically ill. *Crit Care* 2010;14:228.
- [34] Hill NE, Murphy KG, Singer M. Ghrelin, appetite and critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:199–205.
- [35] Lheureux O, Preiser J-C. Role of nutrition support in inflammatory conditions. *Nutr Clin Pract* 2017;32:310–7.
- [36] Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med* 2009;361(11):1088–97.
- [37] Tappy L, Schwarz JM, Schneiter P, Cayeux C, Revelly JP, Fagerquist CK, et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:860–7.
- [38] Casaer MP, Langouche L, Coudyzer W, Vanbeckvoort D, De Dobbelaer B, Guiza FG, et al. Impact of early parenteral nutrition on muscle and adipose tissue compartments during critical illness. *Crit Care Med* 2013;41:2298–309.
- [39] Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, Guiza F, Vanhullebusch T, Derde S, et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPANIC trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:621–9.
- [40] Van Dyck L, Casaer MP, Gunst J. Autophagy and its implications against early full nutrition support in critical illness. *Nutr Clin Pract* 2018;33:339–47.
- [41] Koekkoek KWAC, van Zanten ARH. Nutrition in the ICU. *Curr Opin Anaesthesiol* 2018;31:136–43.
- [42] Mehana HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008;336(7659):1495–8.
- [43] Olthoff LE, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Blokland D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: a retrospective study. *Clin Nutr* 2018;37:1609–17.
- [44] Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:543–52.
- [45] Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr MJ, Mayer K, et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr* 2019;38:584–93.
- [46] Preiser J-C. High protein intake during the early phase of critical illness: yes or no? *Crit Care* 2018;22:261.
- [47] Preiser J-C, Arabi YM. Be early for enteral, no rush for calories! *Intensive Care Med* 2016;42(3):451–2.
- [48] Lefrant J-Y, Hurel D, Cano NJ, Ichai C, Preiser J-C, Tamion F. Guidelines for nutrition support in critically ill patient. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014;33:202–18.
- [49] 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. *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159–211.
- [50] Vincent J-L, Preiser J-C. When should we add parenteral to enteral nutrition? *Lancet* 2013;381:354–5.
- [51] Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med* 2005;31:776–84.
- [52] Preiser J-C, Wernerman J. Provision of nutrients to the acutely ill: introducing the “Baby Stomach” concept. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1089–90.
- [53] 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.
- [54] Donatelli F, Nafi M, Di Nicola M, Macchitelli V, Mirabile C, Lorini L, et al. Twenty-four hour hyperinsulinemic-euglycemic clamp improves postoperative nitrogen balance only in low insulin sensitivity patients following cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:710–22.
- [55] Arabi YM, Casaer MP, Chapman M, Heyland DK, Ichai C, Marik PE, et al. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Med* 2017;43:1239–56.