

Modül 18.2

YBÜ'de Protein Gereksinimleri

Pierre Singer, MD
Department of Intensive Care and Institute for Nutrition Research
Rabin Medical Center, Beilinson Hospital
Petah Tiqva 49100
Israel

Çeviri: Melek Çivi

Öğrenim Hedefleri

- Kritik hastalıklarda oluşan katabolizmayı anlamak
- Kas ve protein kaybını değerlendirmek
- Proteinin oral, enteral veya parenteral uygulamasını öğrenmek
- Ne zaman ve ne kadar protein verileceğini öğrenmek

İçerik

1. Tüm vücuttaki protein metabolizması
 - 1.1.1 Normal bir kişide
 - 1.1.2 Durumu kritik hastada
2. Protein yıkımının ve kas kaybının değerlendirilmesi
 - 2.1.1 Nitrojen kaybı
 - 2.1.2 Biyoimpedans
 - 2.1.3 Ultrason, BT veya MR
 - 2.1.4 Stabil izotoplar
 - 2.1.5 Biyopsi
3. Uygulama yolu
 - 3.1.1 Oral uygulama
 - 3.1.2 Enteral uygulama
 - 3.1.3 Parenteral nütrisyon
4. Ne kadar protein?
 - 4.1 Hastalığa göre
 - 4.1.1 Yaşlı, hassas hastalar
 - 4.1.2 Obez hastalar
 - 4.1.3 Böbrek yetmezlikli hastalar
 - 4.1.4 Travma ve yanık hastaları
 - 4.2 Hastalığın gidişatına göre
 - 4.3 Enerji uygulamasına göre

5. Amino asit/Protein tipi
 - 5.1.1 Glutamin
 - 5.1.2 Protein kaynağı
6. Sonuçlar
7. Kaynaklar

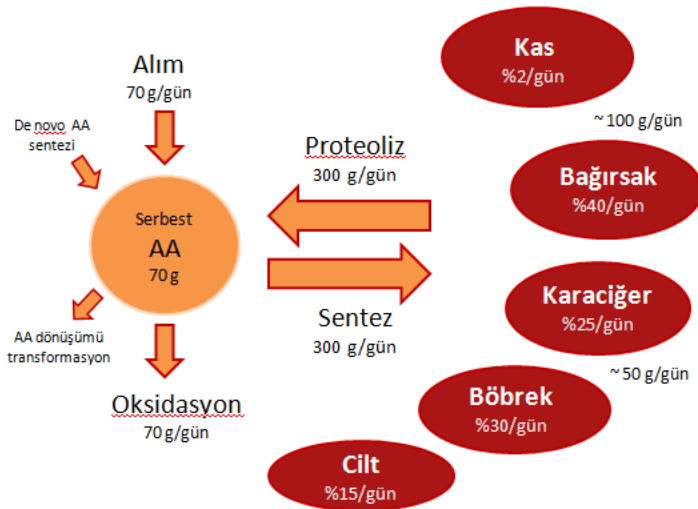
Anahtar mesajlar

- Daha fazla protein alımı tüm vücuttaki protein içeriğini artırır
- Yoğun bakım hastalarına yüksek protein uygulaması (1.3 g/kg/gün'den fazla) için kuvvetli kanıt bulunmamaktadır
- Travma, böbrek hastalığı, yaşlı ve hassas hastada hastalığa özgü protein tedavisi

1. Tüm Vücuttaki Protein Metabolizması

1.1 Normal Bir Kişide

Vücuda her gün oral alımla, (70 g/gün) serbest amino asit (70 g/gün) sağlanır ve tamamı okside edilir. Vücut bu amino asitleri özel görevler için sentez etme ve dönüştürme yeteneğine sahiptir. Sentez ve proteoliz ile vücuttaki aminoasit havuzu ve vücut rezervleri arasında günde yaklaşık 300 grlık devamlı bir dönüşüm vardır(1). Bunun sonucu "sıfır" azot dengesidir. (Bkz. Şekil 1)

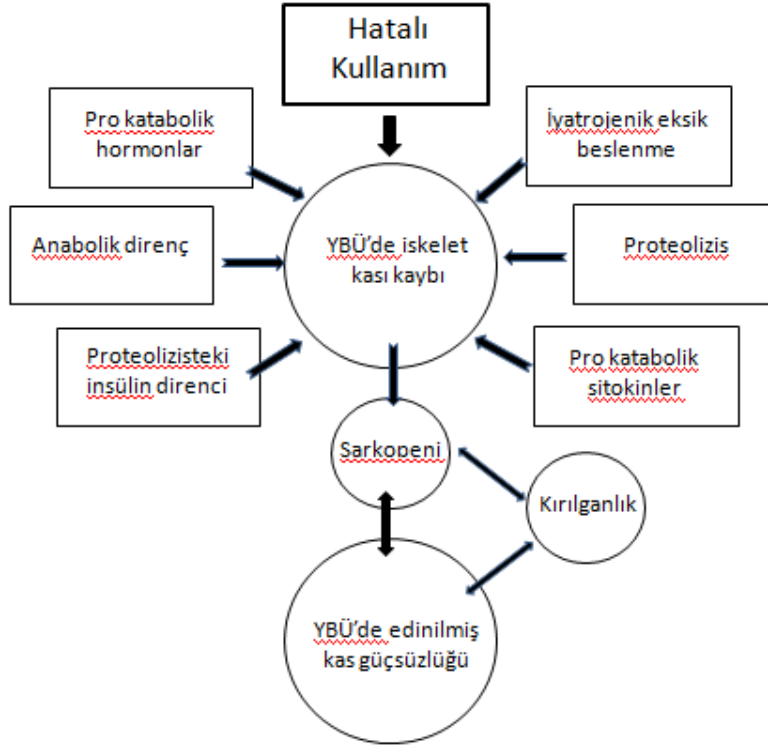


Şekil 1. Tüm vücuttaki protein metabolizması

1.2 Kritik Durumdaki Hastada

Kritik durumdaki hasta yüksek derecede katabolik durumdadır, ciddi miktarda protein ve kas kaybeder(2). Öncelikle glukoneogeneze ve endojen substrat üretimine amino asit sağlamak için proteoliz meydana gelir. İkincil olarak ubikuinizasyon tetiklenir ve bu da aktin ve myozin kullanan kasların geniş çapta yıkımına yol açar. Üçüncül olarak yatağa bağlı durum IL 6, CRP ve IL 10'un arttığı pro inflamatuvar bir fenomendir ve bu da kilo kaybına yol açar. Son olarak stres sonrası vücut tarafından üretilen hormon ve mediatörlerin de katabolik etkileri bulunmaktadır. Tüm bunlar birlikte; idrarda azot atılımının ölçümü, biyoimpedans ile kas kitlesinin ölçümü, BT ve ultrason değerlendirmeleri veya biyopsi veya stabil izotopların ölçümü gibi özel çalışmalar ile değerlendirilebilen kas kitlesinde ve yağsız vücut ağırlığında geniş çaplı kayıp ile sonuçlanır (3).

Bu durumlarda protein sentezi artmıştır, fakat protein yıkımı belirgin negatif azot dengesi ile sonuçlanacak şekilde belirgin bir şekilde artmıştır. Vücut herhangi bir protein uygulamasına karşı direnç göstermektedir ve bu durum anabolizma direnci olarak tanımlanmıştır (4).



Şekil 2. Protein döngüsü. Philips ve arkadaşları, Protein turnover and metabolism in the elderly intensive care patient. Nutr Clin Pract 2017; 32: 112S-120S.

Sadece ilerleyen dönemlerde (10 ila 30 gün sonra) protein sentezi artabilir ve hastalar pozitif azot dengesine ulaşabilir (5).

Yağsız vücut ağırlığının ve kas kitlesinin azalmasının sonucu klinik olarak kısa ve uzun dönemde gözlemlenebilir. Ciddi derecede negatif azot dengesi olan hastalarda artmış enfeksiyon oranları, uzamış ventilatör bağımlı gün sayısı ve YBÜ yatış süresi ve artmış hastane mortalitesi izlenir (6). Hayatta kalanlar azalmış hayat kalitesi ve 1 yıl ve hatta 5 yıllık ciddi engellilik durumu ile ilişkili YBÜ kaynaklı zayıflıktan muzdarip olurlar (7).

2. Protein Yıkımı ve Kas Kaybının Değerlendirilmesi

2.1 Azot Kaybı

Üre azotu idrar ile kaybedilir ve bu kayıp miktarı günlük 8 ila 35 g/gün'e kadar değişkenlik gösterebilir (8). Günlük toplam azot kaybı idrar ve fekal (yaklaşık 3-4 g/gün) azot kayıplarının toplamıdır. 1 g azotun 2 g üre, 6.25 g protein ve 30 g kasa denk geldiği unutulmamalıdır. Böbrek yetmezliği durumunda artmış BUN (kan üre azotu) değeri dikkate alınmalıdır. Aşağıdaki denklem (9) bu hesaplamalar için kullanılabilir. Azot görünümünün (AG) protein karşılığı Bergston formülü ile hesaplanabilir.

AG (g/gün) = 15.1 + 6.95 (UNA) + günlük dializat ve üriner protein kaybı

UNA(g/gün) = üriner üre azotu (g/gün) + dializat üre azotu (g/gün) + kan üre azotu değişimi (g/gün)
*

Vücut ağırlığına göre normalize edilmiş AG(nAG) şu formül ile hesaplanır:

nAG(g/kg/gün) = AG/kilo

Dengedeki eksik kalan protein miktarı:

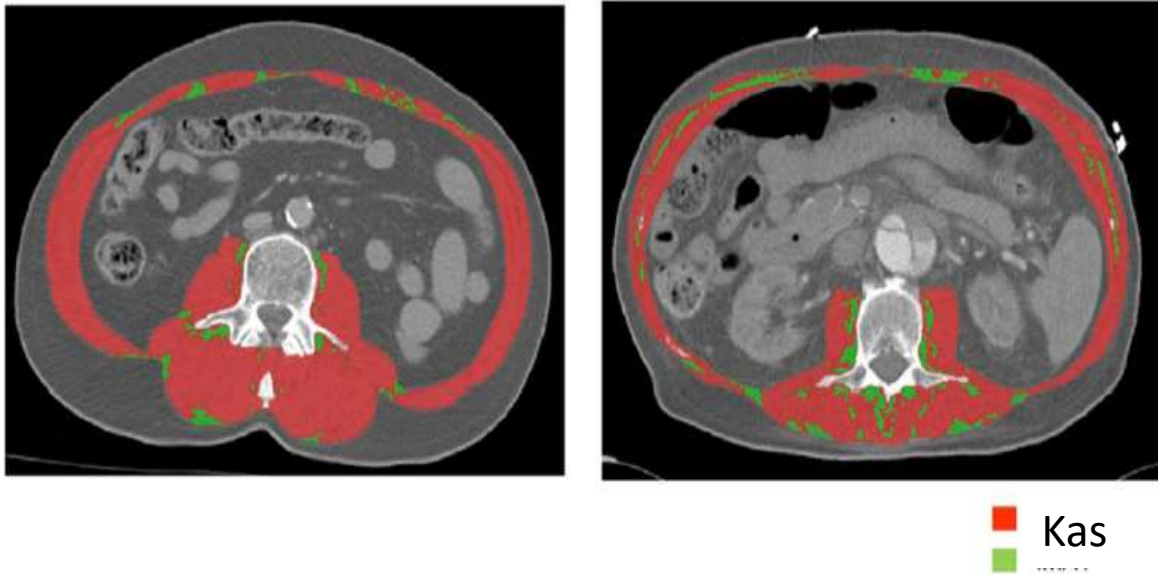
nAG – protein alımı (g/kg/gün)

2.2. Biyoimpedans

Başka bir bölümde daha detaylı açıklanmış (Vücut içerikleri modülü) olan bu teknik, nütrisyonel durumunun bir göstergesi olan faz açısının değerlendirilmesine imkan tanır. Buna ek olarak, eğer hastanın durumu stabilse ve ciddi miktarda sıvı değişimi olmuyorsa, yağ kütlesi ve yağsız ağırlık değerlendirilebilir ve hastane yatışı boyunca takip edilebilir. Bu yöntem invaziv değildir, tekrar uygulanabilir ve bu sayede YBÜ’de oldukça kullanışlıdır. Faz açısı mortaliteyi tahmin etme açısından önemli bir araç olarak görülmektedir (10,11).

2.3. Ultrason, BT veya MR

Hiçbir geçerli yöntem olmamasına rağmen ultrason ile yağsız vücut ağırlığı değerlendirilebilir (12) veya BT kas kaybını değerlendirmek için kullanılabilir (13). Kas kaybı uzamış hastane yatışı, hayat kalitesi ve fonksiyonel kapasite ile ilişkilidir (14). BT çekimleri YBÜ’lerde yağsız vücut ağırlığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır ve başka herhangi bir sebepten batın BT çekilecek hastalar için umut vadeden bir yöntem olabilir. Güncel bir çalışma (15) hastaneye kabulünde düşük kas kütlesi olan hastaların uzamış hastane yatışı ve daha yüksek mortalite oranı olduğunu göstermiştir. Sarkopeni (16) kas kütlesinde ve/veya fonksiyonunda azalma olarak tanımlanır ve YBÜ’deki eksik beslenen hastalarda sık olarak gözlenir. Bilinçli hastalarda, özellikle ARDS’li bilinci açık hastalardaki çok kıymetli iyi bir prognostik gösterge olan kas fonksiyonu; el dinamometresi (17) gibi çeşitli yöntemlerle değerlendirilebilir. (Şekil 3)



Şekil 3. Kas kütlesini değerlendirmede abdominal BT (15).

2.4. Stabil İzotoplar

Deutz ve arkadaşları tarafından tarif edilen bir metoda göre (18), nütrisyon esnasında tüm vücut protein metabolizması hesaplamaları belirtilmiştir. Sabit durum koşulları altında amino asitlerin plasma havuzundaki görünme sıklığı (rate of appearance; Ra) ile kaybolma sıklığı (rate of disappearance; Rd, akım veya Q) birbirine eşittir. Beslenme halinde Ra tüm vücuttaki protein yıkımı (whole body protein breakdown; WbPB) sonrası salınan amino asit sıklığı ile beslenme kaynağından kan havuzuna giren amino asit sıklığının toplamına eşittir. Enteral nütrisyon durumunda bu sıklık, ilk geçiş ile splanknik alanda kalan (splanchnic extraction, SPE) amino asit alım oranının düzeltilmesi ile saptanan enteral alım sıklığıdır. Rd; oksidasyon veya hidrosilasyon (fenilalanin olması durumunda, PheOH) sıklığı ile tüm vücut protein sentezinde (WbPS) kullanılan amino asit sıklığının toplamına eşittir. Bu deneysel teknik kritik hastanın protein sentez ve yıkımının değerlendirilmesini sağlar.

2.5. Biyopsi

Puthuchery ve arkadaşları seri kas biyopsilerinin ciddi kas kütlesi kaybını kanıtlayabileceğini gösterdiler (3). 10 günden sonra tip I, IIa ve IIb kas liflerinin kaybı belirgin kas atrofisine yol açabilir. Bu teknik sadece deneysel olarak gösterilmiştir.

3. Uygulama Yolu

Protein kaynakları oral, enteral ve/veya parenteral olarak uygulanabilir. Parenteral yolda sadece dengeli amino asit çözeltileri kullanılabilir. Oral ve enteral yollarda protein kaynakları tüm, kısmen hidrolize protein veya amino asit tozu olarak uygulanabilir. 100 g hidrolize proteinin 83 g amino asit üretebildiğini hatırlamakda yarar vardır (19). Kritik hastalar aldıklarından daha fazla protein kaybederler ve bu nedenle negatif azot dengesindedirler. Bu durum ciddi katabolik duruma ve oransal olarak enerjiden zengin olsalar da ticari ürünlerdeki uygun olmayan protein içeriğine bağlıdır. Uygulanacak optimal protein miktarı sonraki bölümde tartışılmıştır.

3.1. Oral Uygulama

Bu uygulama yüksek protein içerikli oral nütrisyon destek ürünleri (oral nutritional supplement; ONS) ile sağlanabilir. Bu ürünler 80 ila 100 kcal içerikte 1 g protein ihtiva ederler. Ancak; pek çok ONS proteinden yeterince zenginleştirilmemiştir. Diğer olasılık ise günde 2 ila 4 sefer 30 g'lık boluslar halinde uygulanabilen ve oral beslenme rejimine eklenebilen destek amino asit tozlarını kullanmaktır. Bu formüller lökenden zengindir ve protein kaynağı olarak whey proteini kullanırlar.

3.2. Enteral Uygulama

Bu yol eğer gastrointestinal yol sağlam ise gerekli protein miktarını uygulamak için fevkalade bir yoldur. Çeşitli protein içeriklerine sahip formüller seçilebilir ve bunlara amino asit tozları gereğinde ilave edilebilir. NutritionDay® ICU audit'e göre çoğu YBÜ hastası yeterli miktarda protein almamaktadır (0.7 g/kg/gün'den daha az) (20). Yeni enteral formüller enerji miktarını artırmadan daha yüksek protein içeriği ihtiva etmektedir (21).

3.3. Parenteral Uygulama

Gastrointestinal sistemin çalışmadığı durumlarda parenteral nütrisyon kullanılabilir (22). Amino asit hidrolizatları parenteral nütrisyonun yapıtaşlarındandır ve yapısal ve yapısal olmayan amino asitlerin dengeli bir karışımından oluşurlar. Amino asit konantrasyonları %5'ten %10'a hatta %15'e varan bir değişkenlik gösterirler. Bu reçete hastanın ihtiyacı göz önüne alınarak ayarlanmalıdır. Rehberlere göre glutamin özel amino asit çözeltilerine eklenebilir ve hastalara uygulanabilir (23).

4. Ne Kadar Protein?

ESPEN rehberlerine göre (23), kritik hastalara en azından 1.3 g/ideal vücut ağırlığı (kg)/gün uygulanmalıdır. Bu öneriler geniş çaplı gözlemsel çalışmalara, bazı randomize prospektif çalışmalara ve stabil izotop çalışmalarına dayanmaktadır. Sonuçlar iyileştirilebilir: Azot dengesi, protein sentezi, tüm vücuttaki protein miktarı, azalmış yatış süresi ve mortalitede azalma (24, 25, 26). Ancak ; pek çok meta analiz (27) yüksek miktarda protein alımının hayatta kalmayı olumlu etkilediğini gösterememiştir. Kas gücünde iyileşme bazı yazarlar tarafından gösterilmiştir. Bu durum proteinin kas içeriğine dönüştürülemediği anabolik rezistans ile açıklanabilir. Protein içeriği ile birlikte kas egzersizlerinin ubikuinizasyonu engellediği ve kas kütlesini artırdığı (tip I, IIa ve IIb) güncel çalışmalarda gösterilmiştir (28).

4.1. Hastalığa Göre

4.1.1. Yaşlı, Hassas Hastalar

Protein uygulamasının etkinliği hastalığın tipine bağlı olarak değişmektedir. Hassas (29) ve sarkopenik (16) YBÜ hastalarında 0.8 g/kg/gün'e kıyasla 1.3 g/kg/gün uygulaması ile daha yüksek hayatta kalma oranına ulaşılmıştır (15), ancak septik hastaların protein alımına dirençli olduğu gözlenmiştir (30). Sarkopeni çekilen tomografinin L3 seviyesinin özel bir yazılım ile değerlendirilmesi ile tanımlanabilir. Hastane yatışı öncesi ciddi kilo kaybı ve iştahta azalma malnutrisyonun tanısında kullanılabilir.

4.1.2. Obez Hastalar

Bu popülasyon dünyada gitgide daha da artmaktadır. Güncel TARGET çalışmasının (31) içeriğinin yaklaşık %50'sini obez hastalar oluşturmaktadır. Yüksek protein içeriğine (2 g/kg/gün) ilaveten hipokalorik rejimlerin obez hastalarda sonuçları iyileştirebildiği ifade edilmektedir (32,33). Ancak bu önerilerin arkasındaki kanıt düzeyi yeterince güçlü değildir. ESPEN bu hastaların daha iyi değerlendirilebilmesi için enerji ihtiyacının indirek kalorimetre ile ölçümünü ve azot dengesinin üriner üre azot kayıplarının değerlendirilmesini önermektedir (23). Bu değerlendirme araçları olmaksızın ciddi obez hastaların ihtiyaçlarını tespit etmek oldukça zor olmaktadır. Güncel ESPEN kılavuzu obez olan ve olmayan hastaları ayırt etmeksizin aynı protein rejimini önermektedir; 1.3 g/kg/gün.

4.1.3. Böbrek Yetmezlikli Hastalar

Akut böbrek hasarlı hastalarda düşük ve yüksek protein uygulamasını karşılaştıran pek çok çalışma vardır. Sheinkestel ve arkadaşları devamlı renal replasman tedavisi (CRRT) alan hastalarda olumlu etkilerini göstermişlerdir (34). Doig (35) ve Singer (36) glomerüler filtrasyon hızında iyileşme saptasalar da başka olumlu bir sonuç gözlemlememişlerdir. Sıvı dengesi ve kreatinin klirensi daha iyileşmiş olabilir. CRRT alan hastalarda ultrafiltrasyon ile kaybedilen amino asitleri yerine koymak için hastanın aldığı diyetine 10 ila 20 g protein ilave edilmesi önerilmektedir (37). Üre miktarının artışından çekinerek uygulanan protein miktarını azaltma konusunda herhangi bir endikasyon bulunmamaktadır. Artışın olması halinde bu durum diyaliz ile kontrol edilebilir.

4.1.4. Travma ve Yanık Hastaları

Yanık ve travma hastalarında enteral yol ile verilen 0.3 g/kg/gün glutaminin sonuçları iyileştirdiğine dair kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır (38). ESPEN rehberinde "Enteral yol ile ek olarak glutamin (0.2-0.3 g/kg/gün) enteral nütrisyonu başlanılan ilk 5 günde uygulanabilir. Komplike olmuş yara iyileşmesi durumlarında uygulama süresi 10 ile 15 güne uzatılabilir. Tavsiye derecesi: 0 – güçlü uzlaşma (%91 onay)" olarak geçmektedir (23). Glutaminin major yanık iyileşmesinde olumlu etkileri olduğu, enfeksiyon komplikasyonlarını (özellikle Gram negatif enfeksiyonlar) mortaliteyi

azalttığı bilinmektedir (38). Bu etkiler son meta-analizde onaylanmıştır (39). Açık batını bulunan hastalarda protein kaybı 2-4 g/gün olarak hesaplanmaktadır (40), bu durum bu hastalara ilave protein desteğini önermektedir. Yanık hastaları da hakeza yüksek miktarda protein kaybindan muzdariptirler.

4.2. Hastalığın Gidişatına Göre

Protein uygulamasında öngörülen hedefe ya yatışının 24-72. saatinde ya da daha zamana yayılmış olarak 7 gün içerisinde ulaşılabilir. Ferrie ve arkadaşları 1. günden itibaren 1.2 g/kg/gün protein uygulamaya başlamışlar artmış kas fonksiyonun göstermişlerdir (41). Buna mukabil Allingstrup ve arkadaşları 1. günden itibaren 1.4 g/kg/gün protein uygulaması ile herhangi bir fonksiyonel ilerleme gösterememişlerdir (42). Retrospektif çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Bendavid ve arkadaşları 3.günde 1.g/kg/gün protein uygulamasının 60 günlük hayatta kalımı artırdığını göstermiş iken (20) Keokeok ve arkadaşları ilk günlerde 0.8 g/kg/gün, 5 gün sonra 1.2 g/kg/gün uygulamasının sonuçları iyileştirmede en iyi yaklaşım olduğunu göstermiştir (43). Casaer ve arkadaşları tarafından yapılan bir post analizde, proteinin erken uygulamasının -3. gün-hastaneden taburculuğu azaltabileceği öne sürülmüştür (44). Bu bulgulara kurulan hipotezlerin sonucu olarak ulaşılmış olabilir.

4.3 Enerji Uygulamasına Göre

Protein ve enerji alımı arasındaki ilişki hayatidir. Fakat endüstriyel ürünlerdeki kısıtlamalar dolayısı ile, protein hedeflerine ulaşmak fazla enerji alımı sonucunu doğurabilir. Bu fazla enerji yıkıcı olabilir; hatta mortaliteyi artırabilir. Bu sebepten, fazla miktarda protein uygulamasının sonucu olarak fazla enerji yüküne engel olabilen ilave ticari ürünler önerilmektedir (45). Bu ürünler şu anda araştırılmaktadır. Kalori hesaplaması indirek kalorimetre rehberliğinde yapılmalı iken (23) protein uygulaması 1.3 g/kg/gün önerisine göre artırılarak uygulanmalıdır. Durumu stabil olan hastalarda günlük protein uygulaması gibi enerji miktarı da artırılabilir. Rooyakers'in ekibi yaptıkları stabil izotop çalışmasında, artırılan protein uygulamasını destekler şekilde, 20-30 gün sonra protein sentezinin belirgin miktarda arttığını göstermişlerdir (6).

5. Amino Asit/Protein Tipi

5.1. Glutamin

Glutamin proteinlerin normal bileşenlerindedir, tüm amino asit havuzunun yaklaşık %8'idir ve standart ticari enteral nütrisyon ürünlerinde bulunur. Glutamin parenteral yoldan ,Fürst tarafından sentez edilmesinden sonra, 1994'ten bu yana kullanılabilir (38). Glutamin hücre ve/veya organlar arasında azotun taşınmasını sağlar ve hızlı bölünen hücreler için metabolik yakıt kaynağı görevi görür (38). Fizyolojik koşullar altında, gerekli endojen glutamin depoları günlük besin alımı(80 g karışık protein yaklaşık 10 g glutamin içerir) ve endojen sentez(iskelet kası ve karaciğer) ile muhafaza edilebilmektedir.

Plazma glutamin seviyelerinin kritik hastalık durumlarında düştüğü ve bu düşük seviyelerin de kötü sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Fakat yine de tüm kritik hastaların glutaminden yoksun kaldığı söylenemez. Örneğin akut karaciğer yetmezlikli hastalarda yüksek plazma glutamin seviyeleri görülmektedir (46). Glutaminin en potent glukoneojenik ve ürojenik amino asitlerden biri olması sebebi ile karaciğer yetmezliği durumunda glutamin metabolizması sonucu oluşan amonyumun uzaklaştırılması azalmaktadır. REDOXS çalışmasında bazı hastalarda yüksek plazma glutamin seviyeleri gözlenmiştir (45). Glutamin önceden belirtildiği üzere travma ve yanık hastalarında enteral olarak endike ise, enteral nütrisyonu gerektiren başka herhangi bir durumda glutaminin kullanımını önerecek bir kanıt bulunmamaktadır. REDOXS çalışması, özellikle böbrek ve karaciğer yetmezliği olan multi organ yetmezlikli yoğun bakım hastalarında yüksek doz parenteral

glutaminin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (45). Bu yüzden bu hasta grubunda glutaminin kullanılmaması yönünde güçlü öneri bulunmaktadır (23). Multi organ yetmezliği olmayan stabil hastalarda glutaminin IV olarak kullanımı güvenli olduğu ve morbiditede iyileşme sağladığı gösterilmiştir (47).

5.2. Protein Kaynağı

Protein kaynağındaki farklılıklar protein verimliliğinde farklılığa yol açabilir. Whey proteini yüksek lökin içeriği nedeni ile en iyi kaynak olarak kabul edilmektedir. Whey proteini güçlü bir gastrointestinal hormondur ve insülin uyarıcısı olarak anabolizmayı artırır (48). Whey proteini tüm esansiyel amino asitleri bitkisel kaynaklı proteinlerden daha yüksek oranda içerir ve de hücre büyümesi ve tamirinde önemli faktörler olan dallı zincirli amino asitleri (lökin, izolökin ve valin) yüksek oranda içerir. Lökin protein merabolizmasında anahtar bir amino asittir. Whey proteinleri immün fonksiyonu artıran sülfür içerikli amino asitlerden sistein ve metioninden de zengindir. Whey ve kazeinin emilimi ve sindirimi farklıdır. Wheyden farklı olarak kazein mide asidi ile karşılaşması sonrası koagüle olur. Sonuç olarak kazeinin mideden boşalma zamanı uzundur ve koagüle olmayan whey proteinine kıyasla öğün sonrası dönemde plazma amino asit seviyesinde hafif bir artış gözlenir. Whey proteini jejenuma hızlı ulaşması sebebi ile “hızlı protein” olarak adlandırılır; fakat ince bağırsağa ulaştıktan sonra kazeine göre hidrolizi yavaştır, bu sayede de ince bağırsak boyunca daha fazla emilim sağlanır. Whey proteininin hızlı emilim paterni öğün sonrası protein kullanımında ve genel azot dengesinde yaşlı kadın popülasyonda üstündür (49).

6. Sonuç

Kritik hastalarda protein ihtiyacı karşılanmalıdır. Hedef olan 1.3 g/kg/gün'e ilerlenerek ulaşılmalı ve klinik duruma göre uyarlanmalıdır. Hastalığa, uygulama yoluna, artışa ve formülün tipine azami özen gösterilmelidir. Enerji miktarı uygun olmalıdır. Güncel veriler ışığında, egzersizin protein miktarına mükemmel bir adjuvan olduğu belirtilmektedir.

7. Kaynaklar

1. Attaix D, Boirie Y Normal protein homeostasis.
2. Weijs PJH. Fundamental determinants of protein requirements in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 183-189.
3. Puthuchery ZA, Rawal J McPhail M, McPnail M, Connolly B, Ratnayake G, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013; 310:1591-1600.
4. Biolo G. Protein metabolism and requirements. *World Rev Nutr Diet.* 2013; 105:12-20.
5. Gamrin-Gripenberg L, Sundstrom-Rehal M, Olsson D, Grip J, Wernerman J, Rooyackers O: An attenuated rate of leg muscle protein depletion and leg free amino acid efflux over time is seen in ICU long stayers. *Critcal Care* 2018; 22:13.
6. Phillips SM, Dickerson RN, Moore FA, Paddon-Jones D, Weijs PJM: Proton turnover and metabolism in the elderly intensive care unit patient. *Nutr am Pract* 2017; 32: 112S- 120S.
7. Mermans G, Van Mechelen M, Clerckx B, et al: Acute outcomes and 1 year mortality of intensive care unit-acquired weakness. *Am J Resp Cnt Care Med* 2014; in QOL.
8. Boca ct al: Nitrogen balance assessment in burn patients. *Acta Med Portug* 2010; 23: 883-890.
9. Bergstrom J, Heimburger O, Lindholm B: Calculation of the protein equivalent of total nitrogen appearance from urea appearance, which formula should be used? *Pent Dial Int* 1998; 18: 476-473.
10. Thibault R, Makhlouf AM, Mulliez A, et al. Fat-free mass at admission predicts 28-day mortality in intensive care unit patients: the international prospective observational study PHASE ANGLE PROJECT. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1445-1453.

11. Kuchnia A, Earthman C, Teigen L, Cole A, Mourtzakis M, Paris M, et al. Evaluation of Bioelectrical Impedance Analysis in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Prospective Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41: 1131-1138.
12. Wischmeyer P, San-Millan I. Winning the war against ICU-acquired weakness: new innovations in nutrition and exercise physiology. *Crit Care* 2015; 19: S6.
13. Braunschweig CA, Sheean PM, Peterson SJ, Gomez-Perez S, Freels S, Lateef O, et al. Exploitation of diagnostic computed tomography scans to assess the impact of nutrition support on body composition changes in respiratory failure patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38:880-885.
14. Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Twisk JW, Oudemans-van Straaten HM, Weijs PJ. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2016; 20: 386.
15. Leonard WGPM, Dekker IM, Oudemans van Staaten HM, Weijs PMJ: Adequate protein nutrition support modifies 6-month mortality risk of low muscle mass in critically ill patients.
16. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Karris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69:547-558.
17. Lad UP, Satyanarayana P, Shisode-Lad S, Siri ChC, Kuman NR. A study of the correlation between the body mass index, the body fat percentage, the handgrip strength and the handgrip endurance in underweight, normal weight and overweight adolescents. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 51-54.
18. de Betue CT, van Waardenburg DA, Deutz NE, van Eijk HM, van Goudoever JB, Luiking YC, et al. Increased protein-energy intake promotes anabolism in critically ill infants with viral bronchiolitis: a double-blind randomized controlled trial. *Arch Dis Child* 2011;96:817e22.
19. Hoffer LJ. Human protein and amino acid requirements. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40:460-474.
20. Bendavid I, Singer P, Thalia M, et al. NutritionDay ICU: a 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clin Nutr* 2017; 36: 1122-1129.
21. Looijaard WGPM, Denneman N, Broens B, Girtoes ARJ, Weijs PJM, Oudemans-van Straaten HM: Achieving protein targets without energy overfeeding in critically ill patients: A prospective feasibility study. *Clin Nutr*. 2018 Epub ahead of print.
22. Harvey SE, Parrott F, Hamson DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al. CALORIES Trial Investigators. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1673-84.
23. Singer P, Reitham AB, Berger MM, Alhazzani W, Calder P, Casaer MP et al: ESPEN Guidelines in Clinical Nutrition in the ICU. *Clin Nutr* 2018.
24. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, Espersen K, Hartvig Jensen T, Wis J, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr* 2012; 31: 462-468.
25. Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, Sammarco T, Compher C. Clinical outcomes related to protein delivery in a critically ill population: a multicenter, multinational observation study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 45-51.
26. Rooyackers O, Kouckek-Zadeh R, Tjader I, Norberg A, Klaude M, Wernerman JL. Whole body protein turnover in critically ill patients with multiple organ failure. *Clin Nutr* 2015; 34: 95-100.
27. Heyland DK, Stapleton R, Compher C: Should we prescribe more protein to critically ill patients? *Nutrients* 2018; 10:462.
28. Hickmann CE, Castanares-Zapatero D, Deldicque L, et al: Im: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2017.
29. McDermid RC, Stelfox HT, Bagshaw SM. Frailty in the critically ill: a novel concept. *Crit Care* 2011; 15: 301.
30. Weijs P, Looijaard, W, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Staaten HM. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2014; 18:701.

31. Peake SL, Chapman MJ; TARGET Investigator: Energy-Dense versus Routine Enteral Nutrition in the Critically Ill. *TARGET N Engl J Med*. 2019; 380:499-500.
32. Dickerson RN, Patel JJ, McClain CJ. Protein and calorie requirements associated with the presence of obesity. *Nutr Clin Pract* 2017; 32: 86S-93S.
33. Janice Pan, Shaffer R, Sinno Z, Tyler M, Gnosh J. The obesity paradox in ICU patients. *Corf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2017; 3360-3364.
34. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Bailey M, Davies A, Nyulasi I et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003; 19:909-916.
35. Doig GS, Simpson F, Bellomo R, Heighes PT, Sweetman EA, Chesher D, et al. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1197-1206.
36. Singer P. High-dose amino acid infusion preserves diuresis and improves nitrogen balance in non-oliguric acute renal failure. *Wien Klin Wochenschr*. 2007; 119:218-22.
37. Chua HR, Baldwin I, Fealy N, Naka T, Bellomo R. Amino acid balance with extended daily dialysis in acute kidney injury. *Blood Purif* 2012; 33:292-99.
38. Furst P, Albers S, Stehle P. Evidence for a nutritional need for glutamine in catabolic patients. *Kidney Int Suppl* 1989 ; 27: S287-292.
39. Lin JJ, Chung XJ, Yang CY, Lau HL. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burns* 2013; 39:565.
40. Cheatham ML, Safcsak K, Brzezinski SJ, Lube MW: Nitrogen balance, protein loss and the open abdomen. *Crit Care Med* 2007; 35: 127-131.
41. Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, Smith K. Protein Requirements in the Critically ill: A Randomized Controlled Trial Using Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40:795-805.
42. Allingstrup MJ, Kondrup J, Wijs J, Claudius C, Pedersen UG, Hein-Rasmussen R, et al. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single centre, randomized, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1637-1647.
43. Koekkoek WACK, van Setten CCH, Olthof LE, Kars JCN, van Zanten ARH. Timing of PROTEin INTake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr* 2018 (in press).
44. Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, Wouters PJ, Mesotten D, Van den Berghe G. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial. A post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 247-255.
45. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. Canadian Critical Care Trials Group: A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013; 368:1489-1497.
46. Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care* 2014; 18:R76.
47. Stehle P, Eliger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C, Sover J, et al M. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcome of critically ill patients: A systematic evaluation of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN* 2017; 17: 75-85.
48. Marik PE: Feeding critically ill patients the right "Whey: thinking outside of the box. A personal view. *Ann Intensive Care* 2015; SI.
49. Valeria Abrahao: Nourishing the dysfunctional gut and whey protein. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012, 15:480-484.