

ŻYWIENIE PACJENTA KRYTYCZNIE CHOREGO W ŚWIETLE AKTUALNYCH WYTYCZNYCH.

prof. dr hab. med. Stanisław Kłęk

Klinika Chirurgii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

WSTĘP

Krytycznie chorzy pacjenci oddziałów intensywnej terapii (OIT) stanowią grupę najbardziej narażoną na konsekwencje niedożywienia oraz niewłaściwego żywienia. Dzieje się tak dlatego, że choroba krytyczna, niezależnie od schorzenia początkowego, charakteryzuje się ciężkim, mediowanym cytokinami zapaleniem i katabolizmem. Dysfunkcja narządów związana ze stresem jest spotęgowana przez polipragmazję, unieruchomienie, interwencje medyczne i inne czynniki jatrogenne. U chorych obserwuje się hipermetabolizm (ze szczególnym nasileniem przemian katabolicznych) związany ze zwiększeniem wydatków energii spoczynkowej i stratami azotu. Ciężkie niedożywienie białkowo-kaloryczne występuje często na OIT i wiąże się ze zwiększoną częstością zakażeń, zaburzeniami gojenia się ran, przedłużoną długością pobytu na oddziale oraz zwiększoną śmiertelnością. Wsparcie żywieniowe w postaci włączenia żywienia dojelitowego (ŻD) lub pozajelitowego (ŻP) pacjentom, którzy nie tolerują odpowiedniego żywienia doustnego, wydaje się być właściwym środkiem dla poprawy funkcji narządów, zachowania beztłuszczowej masy ciała i osłabienia uszkodzeń oksydacyjnych tkanek.

Koncepcje leczenia żywieniowego (żywienia klinicznego) ulegały znaczącym zmianom na przestrzeni ostatnich lat. Niejednokrotnie zmianie ulegała wielkość zalecanej podaży składników odżywczych, preferowana droga żywienia czy sposób monitorowania terapii żywieniowej. Zauważalne były również różnice stanowisk pomiędzy Europejskim Towarzystwem Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN) i Amerykańskim Towarzystwem Żywienia Do- i Pozajelitowego (ASPEN) [1,2]. W niniejszym artykule przedstawiono obecny stan wiedzy na temat interwencji żywieniowej w OIT.

WSKAZANIA DO LECZENIA ŻYWIENIOWEGO

Zgodnie z zaleceniami ESPEN każdy pacjent, który przebywa w OIT dłużej niż 48 godzin, powinien być uważany za zagrożonego niedożywieniem, a **leczenie żywieniowe powinno być rozważone u wszystkich pacjentów pozostających w OIT, zwłaszcza jeżeli pobyt przedłuży się powyżej 48 godzin.** [1]

U pacjentów z wysokim ryzykiem żywieniowym leczenie żywieniowe należy włączyć bezzwłocznie.

Pacjenci z wysokim ryzykiem żywieniowym to pacjenci, którzy przebywają w OIT > 48h, a także ci, którzy przy przyjęciu otrzymali w skali NRS 2002 ≥ 5 punktów oraz w skali NUTRIC ≥ 5 lub ≥ 6 w przypadku oznaczenia stężenia IL-6. Wysokie ryzyko żywieniowe identyfikuje pacjentów, którzy odniosą największe korzyści z wczesnej terapii żywieniowej (zmniejszona częstość powikłań, w tym infekcyjnych, krótszy pobyt na OIT, niższa śmiertelność).

Jak podkreślają Autorzy, w piśmiennictwie nie spotyka się prac analizujących wpływ głodzenia na wynik leczenia krytycznie chorych, a jest tak dlatego, że byłyby one nieetyczne. Dyskusja może tylko dotyczyć ewentualnego odroczenia rozpoczęcia ŻP.

WYBÓR DROGI LECZENIA ŻYWIENIOWEGO

W sytuacji, gdy odżywianie doustne nie jest możliwe, kolejnym najbardziej fizjologicznym sposobem dostarczania substancji odżywczych jest ich podaż do żołądka lub jelita czczego, ponieważ pozwala to na zachowanie bariery jelitowej. Z jednej strony zapobiega to zbyt szybkiemu lub zbyt dużemu wchłanianiu składników odżywczych do krążenia (w porównaniu z podażą dożylną), a przez to zaburzeniu metabolicznej wydolności organizmu, a z drugiej strony chroni przed przenikaniem bakterii ze światła jelita do błony śluzowej (translokacja bakteryjna) i rozwojowi ogólnoustrojowych zakażeń, prowadzących do niewydolności wielonarządowej.

Z powyższych powodów żywienie dojelitowe jest zalecaną drogą dostarczania składników odżywczych pacjentom oddziałów intensywnej terapii (OIT). Pacjenci krytycznie chorzy, żywieni wcześniej drogą dojelitową, mają lepsze rokowanie.

Zalecenie 1

Jeżeli żywienie doustne jest niemożliwe, należy rozpocząć wczesne żywienie dojelitowe przez zgłąbnik (do 48h). Nie należy opóźniać jego włączenia.

W przypadku niektórych krytycznie chorych ryzyko wystąpienia niedożywienia jest wyższe niż w pozostałych grupach. Będą to pacjenci:

- ze znaczną nadwagą (> 120%) lub niedowagą (< 80%)
- z ubytkiem masy ciała > 10% w ciągu 3 miesięcy
- z hiperkatabolizmem
- po urazie
- z chorobą oparzeniową
- z gorączką, zakażeniem
- ze zwiększonymi stratami substancji odżywczych
- ze zdiagnozowanym zespołem złego wchłaniania
- z przetoką
- z biegunką
- otrzymujący dożylnie płyny nie zawierające substancji odżywczych przez okres dłuższy niż 7 dni

Zalecenie 2

Zaleca się rozpoczęcie żywienia dojelitowego w ciągu 24-48 godzin od przyjęcia do OIT, jeżeli pacjent nie może jeść samodzielnie w przypadku stwierdzenia dużego ryzyka żywieniowego.

Żywienie dojelitowe powinno być rozpoczęte wczesnie (w ciągu pierwszych 24-48 godzin od przyjęcia) u pacjentów, którzy nie mogą odżywiać się skutecznie drogą doustną. Jest to tzw. wczesne żywienie dojelitowe WŹD (EEN, ang. early enteral nutrition).

Wczesne włączenie ŻD jest konieczne u pacjentów:

- leczonych ECMO
- z urazowym uszkodzeniem mózgu
- po udarze (niedokrwiennym lub krwotocznym)
- z urazem rdzenia
- z ostrym zapaleniem trzustki
- po zabiegach w zakresie przewodu pokarmowego
- po zabiegach naczyniowych w zakresie aorty brzusznej
- po urazie brzucha (zachowana ciągłość przewodu pokarmowego)
- zwiotczonych, leczonych w prone position, z open abdomen
- niezależnie od obecności zjawisk ostuchowych, dopóki nie podejrzewa się niedokrwienia lub niedrożności

DOSTĘP DO PRZEWODU POKARMOWEGO

U większości pacjentów OIT można skutecznie prowadzić żywienie do żołądka, jednak w przypadku stwierdzenia objawów nietolerancji, tj: wymiotów, ulewania treści pokarmowej czy też dużej objętości (> 500 ml/6 godzin) zalegającej w żołądku (GRV, ang. gastric residual volume) i nieskuteczności działania leków prokinetycznych, nie należy zwlekać ze zmianą poziomu dostępu na jelitowy.

Zalecenie 3

Dostęp do żołądka powinien być dostępem z wyboru w przypadku rozpoczynania żywienia pacjentów OIT, natomiast u chorych, u których nie udało się poprawić tolerancji żywienia dojelitowego lekami prokinetycznymi, należy włączyć żywienie poza odźwiernik.

Żywienie dojelitowe (ŻD) należy rozpocząć od przepływu 10-20 ml diety/godz. pod kontrolą tolerancji ze strony przewodu pokarmowego lub wartości ciśnienia śródbrzusznego (IAP, ang.intra abdominal pressure). Nie zaleca się rozcieńczania żywienia w pierwszych dniach podaży. W przypadku wystąpienia nietolerancji, pod postacią objawów takich jak ból, wzdęcie brzucha, czy wzrost IAP, podaż ŻD należy adekwatnie zmniejszyć lub przerwać, w zależności od ciężkości objawów czy podejrzewanej patologii.

Nie ma konieczności rutynowego potwierdzania prawidłowego pasażu jelitowego (ruchów jelit) przy braku objawów upośledzonej drożności lub niedokrwienia jelit. Należy jasno podkreślić brak uzasadnienia dla osłuchiwania jamy brzusznej w celu stwierdzenia obecności perystaltyki, a także zwrócić uwagę na zdecydowane wskazania do oceny funkcjonowania przewodu pokarmowego przy użyciu badania USG.

Pomiar IAP podczas rozpoczynania i zwiększania podaży ŻD ma szczególne znaczenie, gdyż dostarcza obiektywnej i wyrażonej wartością liczbową informacji w przypadku pacjentów z ciężkimi patologiami śródbrzusznymi, hipoperfuzją i/lub przetądowaniem płynami.

Nieciągła podaż żywienia u chorego na OIT zwiększa ryzyko powikłań metabolicznych. Podaż powinna trwać 24 godziny na dobę, a jej prędkość należy kontrolować przy użyciu pompy. Planowe wprowadzanie tzw. „przerwy metabolicznej” dla wyrównania narastających parametrów biochemicznych jest błędem. Podaż we wlewie (w porównaniu z tzw. bolusami) zmniejsza częstość występowania biegunek.

Zalecenie 4

Podaż składników odżywczych powinna trwać 24 godziny na dobę, a prędkość podaży należy kontrolować przy użyciu pompy.

Korzystnym jest opracowanie i stosowanie protokołów ŻD w celu optymalizacji dostarczania diety. Protokoły powinny zawierać zasady żywienia poza odźwiernik oraz stosowania prokinetyków (erytromycyna, metoklopramid).

Przeciwwskazania do żywienia dojelitowego

W przypadku niektórych pacjentów stwierdza się przeciwwskazania do żywienia dojelitowego. Najważniejsze z nich to:

- niewyrównany wstrząs
- niewyrównana hipoksemia i kwasica
- niekontrolowane krwawienie z GOPP
- zaleganie żołądkowe > 500 ml/6 h
- niedokrwienie jelit
- niedrożność jelit
- zespół ciasnoty wewnątrzbrzusznej
- przetoka z dużym wydzielaniem bez dostępu dystalnego

Zalecenie 5

Przeciwwskazaniem do ŻD, a zarazem wskazaniem do żywienia pozajelitowego (ŻP) jest niewydolność jelit (niewydolność jelit, ang. intestinal failure, IF)

Niewydolność jelit to pogorszenie czynności przewodu pokarmowego poniżej minimum koniecznego do wchłaniania makroskładników i/ lub wody i elektrolitów, tak, że konieczna staje się podaż dożylna w celu podtrzymania życia/ zapewnienia wzrostu

Wyróżnia się trzy typy niewydolności jelit:

TYP I – nagły, krótkoterminowa, zwykle samoograniczająca

TYP II – przedłużony stan ostry, zwykle z niestabilnością metaboliczną, wymaga opieki interdyscyplinarnej, dożylnej podaży płynów/ żywienia przez tygodnie-miesiące

TYP III – stan przewlekły, u pacjentów stabilnych metabolicznie, wymaga dożylnej podaży płynów przez miesiące-lata, może być odwracalny

W OIT najczęściej spotyka się niewydolność typu II.

ZAPOTRZEBOWANIE NA SKŁADNIKI ODŻYWCZE

W świetle ostatnich doniesień wydaje się, że nadpodaż energii prowadzi do wystąpienia powikłań, podczas gdy interwencja hipokaloryczna zagraża rozwojem niedożywienia i powikłań, takich jak wzrost ryzyka zakażeń, przedłużenie czasu mechanicznej wentylacji, rozwoju odleżyn i powikłań chirurgicznych (te ostatnie dotyczą głównie niedożywionych).

Zalecenie 6

W przypadku każdego pacjenta należy indywidualnie ocenić zapotrzebowanie na białko i energię oraz ustalić cele terapii żywieniowej.

PODAŻ BIAŁKA

Podaż białka powinna wynosić co najmniej 1,2 - 1,5 g/kg (średnio 1,3 g/kg lub równoważnik tej ilości w żywieniu pozajelitowym) aktualnej masy ciała/dobę lub 2,0-2,5 g/kg idealnej masy ciała (IMC) /dobę u pacjentów otyłych. Należy dążyć do osiągnięcia tej ilości do 4 dnia. Równie ważne jest uwzględnienie dodatkowych strat i zwiększonego zapotrzebowania, np. w przypadku stosowania ciągłej terapii nerkozastępczej (dodatkowo 0,2 g/kg IMC ciała/dobę), dużej powierzchni oparzenia, sączących ran, czy też rozległych urazów.

Tabela 1 przedstawia zapotrzebowanie na białko w poszczególnych grupach pacjentów.

STAN KLINICZNY	ZAPOTRZEBOWANIE NA BIAŁKO (g/kg IBW/dzień)
Stabilny	0,8
Niewielki stres	1,0 - 1,2
Chory w OIT/umiarkowany stres	1,0 - 1,5
Ostra niewydolność nerek (dializy)	1,2 - 1,4
Zakażenie, rozległy zabieg, nowotwór	1,4 - 1,6
Oparzenie/Sepsa/Uraz wielonarządowy	1,5 - 2,0
Terapia nerkozastępcza (CRRT/CVVHD)	1,7 - 2,5

Tabela 1. Zapotrzebowanie na białko w poszczególnych grupach pacjentów OIT

Zwiększona podaż białka u pacjentów w trakcie terapii nerkozastępczej spowodowana jest zwiększoną utratą tego składnika. Podczas CRRT/CVVHD pacjent traci 0,2 g aminokwasów na litr filtratu, co daje utratę 10-15 g aminokwasów na dobę.

Realizację takiego żywienia (bogatobiałkowego, ale nie wysoko energetycznego) podczas ŻD umożliwiają diety o bardzo wysokiej zawartości białka (np. Nutrison Protein Intense).

PODAŻ ENERGII

Wydaje się, że obecnie wszyscy są zgodni, że kalorymetria pośrednia stanowi złoty standard w zakresie pomiaru spoczynkowego wydatku energetycznego (ang. Resting Energy Expenditure, REE). Istnieje jednak wiele ograniczeń do jej powszechnego stosowania, przede wszystkim uważa się ją za metodę skomplikowaną (i to pomimo faktu, że pojawiły się techniki umożliwiające automatyczną kalibrację i zwiększyła się dostępność kursów, na których można mieć bezpośredni kontakt ze sprzętem). Kalorymetria wymaga także aby pacjent był stabilny hemodynamicznie i oddechowo, stosowana była wentylacja przy użyciu FiO₂ < 60%, nie stwierdzano przecieków powietrza i nie stosowano krążenia pozaustrojowego. Wyniki mogą być zaburzone poprzez stan pacjenta, a szczególnie ćwiczenia

rehabilitacyjne, pobudzenie, gorączkę, hipotermię lub dreszcze. Pomimo tych obostrzeń, stosowanie kalorymetrii z dobrym wynikiem trafności jest możliwe u większości standardowych pacjentów w OIT, dlatego też powinna być ona częściej wykorzystywana.

Dopuszczalne jest użycie uproszczonych wzorów, szacujących podstawowe zapotrzebowanie energetyczne w oparciu o:

- zużycie tlenu (VO_2) oceniane przy pomocy cewnika w tętnicy płucnej (Swan-Ganz),
- produkcję dwutlenku węgla (VCO_2) ocenianą podczas wentylacji mechanicznej ($REE = VCO_2 \times 8,19$).

Jeśli używa się równań predykcyjnych w celu oszacowania zapotrzebowania energetycznego, należy włączyć raczej żywienie hipokaloryczne (poniżej 70 % ocenianego zapotrzebowania) niż izokaloryczne przez pierwszy tydzień leczenia. Nie należy starać się pokryć pełnego zapotrzebowania na energię za pomocą wczesnego ŻD, ponieważ optymalna dawka żywienia we wczesnej fazie choroby krytycznej nie jest znana. Wiadomo natomiast, że podaż żywienia przekraczająca rzeczywiste zapotrzebowanie jest szkodliwa.

Podczas określania podaży energii należy również uwzględnić energię nie pochodzącą z żywienia: roztwory glukozy używane do rozpuszczania leków, emulsje tłuszczowe zawarte w lekach sedujących czy energię dostarczaną podczas terapii nerkozastępczej z antykoagulacją cytrynianową.

Jeżeli stosuje się łączone żywienie ŻD + ŻP należy pamiętać, że aby zapobiegać przeżywieniu, wczesne pełne żywienie dojelitowe i pozajelitowe nie powinno być stosowane u pacjentów krytycznie chorych - jego podaż powinna być stopniowo zwiększana w ciągu 3 do 7 dni.

Szczególną grupę pacjentów stanowią pacjenci otyli ($BMI > 30$). Zgodnie z zaleceniami ASPEN w tej grupie pacjentów proponuje się następujące zasady postępowania:

Podaż energii: 11-14 kcal/ kg aktualnej mc/dzień (lub 22-25 kcal/kg idealnej mc/dzień)

Podaż białka:

- $BMI = 30-40: \geq 2.0$ g/kg IBWd
- $BMI > 40: \geq 2.5$ g/kg IBW/d

U każdego pacjenta należy włączyć suplementację witamin i pierwiastków śladowych od początku żywienia oraz dodatkową suplementację tiaminy w ilości 100-200 mg/dobę.

Zaleca się również ćwiczenia fizyczne w celu zapobiegania oporności anabolicznej.

WYBÓR DIETY

Wybór diety uzależniony jest od rodzaju choroby podstawowej, chorób towarzyszących, czasu trwania leczenia i jego tolerancji. Rodzaj diety należy modyfikować w zależności od tolerancji leczenia, choroby podstawowej i chorób towarzyszących (np. stosowanie diety cukrzycowej u chorych z nietolerancją glukozy/ cukrzycą, diet wysokoenergetycznych i bogatobiałkowych w sytuacji restrykcji płynowych, itp.). W przeciwieństwie do oddziałów innych niż OIT, w których w pierwszym rzędzie najczęściej wybiera się dietę standardową izokaloryczną, w przypadku pacjentów krytycznie chorych, głównym rodzajem diety jest dieta o zwiększonej zawartości białka.

Jak wskazują nowe badania, dieta powinna być nie tylko bogatobiałkowa, ale i izosmolarna. Badania Van Zantena i wsp. wykazały, że nie stwierdza się wyższości hydrolizatu białka w stosunku do diety polimerycznej, jeżeli chodzi o wynik leczenia krytycznie chorych (w tym nie stwierdzono również różnic w częstości występowania biegunek) [4]

Z kolei badania nad korzyściami wynikającymi ze stosowania mieszaniny białek roślinnych i zwierzęcych wykazały, że dieta oparta wyłącznie na serwatce nie jest aż tak korzystna, jak myślano wcześniej. Wyłącznie serwatkowa dieta może spowodować, że białko zostanie wykorzystane jako substrat energetyczny, co jest wynikiem szybkości wchłaniania białek serwatkowych. Niekorzystne działania mogą wykazać także metabolity serwatki. Przykładem może być alfa-ketozokapronian, który jest metabolitem leucyny; jego nadmiar może mieć hamujący wpływ na szlak sygnałowy m-TORC1 oraz przezbłonowy transport glukozy stymulowany przez insulinę. [5] Badania na zwierzętach wykazały również, że leucyna w pewnych przypadkach może stymulować rozwój komórek raka trzustki [6]. Nie znaczy to jednak, żeby unikać stosowania serwatki, ale wydaje się, że produkty oparte również na innych źródłach białka mogą być bezpieczniejsze.

WSKAZANIA DO ŻYWIENIA POZAJELITOWEGO

W przypadku przeciwwskazań do żywienia doustnego/dojelitowego, należy włączyć żywienie pozajelitowe w ciągu 3-7 dni.

Zalecenie 7

Wczesne i progresywne ŻP powinno się włączyć wyłącznie u ciężko niedożywionych pacjentów w przypadku wskazań do żywienia i przeciwwskazań do ŻD.

Decyzję o włączeniu uzupełniającego żywienia pozajelitowego należy podjąć w oparciu o czynniki ryzyka wystąpienia powikłań związanych z niedożywieniem oraz współczynnik oczekiwanych korzyści do potencjalnego ryzyka.

MONITOROWANIE LECZENIA ŻYWIENIOWEGO W OIT [3]

1. Przed włączeniem żywienia u pacjenta krytycznie chorego należy wykonać następujące badania: morfologia, APTT, INR, elektrolity (sód, chlorki, potas, magnez, wapń, fosforany), mocznik, kreatynina, bilirubina, GGTP, fosfataza alkaliczna, ALAT, AspAT, cholesterol, trójglicerydy, gazometria, badanie ogólne moczu.
2. Należy dążyć do jak najszybszego oznaczenia poziomu fosforanów u pacjentów przyjmowanych na OIT, ze względu na częste występowanie hipofosfatemii w ciągu pierwszych 72 godzin pobytu, a także zwiększonego ryzyka wystąpienia objawów „refeeding syndrome” w tej populacji chorych. Na ryzyko hipofosfatemii są szczególnie narażeni pacjenci poddawani ciągłym terapiom nerkozastępczym, zwłaszcza jeśli są u nich stosowane dializaty lub płyny substytucyjne nie zawierające fosforanów.

PODSUMOWANIE

Krytycznie chorzy pacjenci OIT stanowią grupę najbardziej narażoną na konsekwencje niedożywienia oraz niedożywiania. Z tego powodu podstawą interwencji leczniczej jest wczesne leczenie żywieniowe, a szczególnie wczesne żywienie dojelitowe. Interwencja ta pozwala na zmniejszenie ilości zakażeń, poprawę gojenia ran, skrócenie pobytu na oddziale oraz zmniejszenie śmiertelności.

Piśmiennictwo

1. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019 Feb;38(1):48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30348463.
2. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM, Sacks GS, Roberts PR, Compher C; 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.). *Crit Care Med.* 2016 Feb;44(2):390-438. doi: 10.1097/CCM.0000000000001525. PMID: 26771786.
3. Kłęk S. i wsp. *Standardy Żywienia Dojelitowego i Pozajelitowego.* Krakowskie Wydawnictwo Scientifica 2020
4. van Zanten ARH, Elke G. Hydrolysed protein enteral nutrition is not superior to polymeric whole protein feeding with regard to gastrointestinal feeding tolerance and feeding adequacy. *Critical Care (London, England).* 2017 Sep;21(1):232. DOI: 10.1186/s13054-017-1817-8.
5. Moghei M, Tavajohi-Fini P, Beatty B, Adegoke OA. Ketoisocaproic acid, a metabolite of leucine, suppresses insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle cells in a BCAT2-dependent manner. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016 Sep 1;311(3):C518-27. doi: 10.1152/ajpcell.00062.2016. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27488662; PMCID: PMC5129764.
6. Liu KA, Lashinger LM, Rasmussen AJ, Hursting SD. Leucine supplementation differentially enhances pancreatic cancer growth in lean and overweight mice. *Cancer Metab.* 2014 Mar 31;2(1):6. doi: 10.1186/2049-3002-2-6. PMID: 24685128; PMCID: PMC4392529.
7. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, Pirlich M, Singer P; endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020 Jun;39(6):1631-1638. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32305181; PMCID: PMC7138149.