정맥영양에 있어 지질의 기능적 측면과 임상적 적용

양 수 진

서울여자대학교 식품영양학과

Lipids: Functional Effects and Clinical Application in Parenteral Nutrition

Soo Jin Yang, Ph.D.

Department of Food and Nutrition, Seoul Women's University, Seoul, Korea

Lipids are structural components of cellular membrane and functional components exerting an important role in different metabolic pathways through regulation of cell signaling and metabolic homeostasis. Although the human body can synthesize some fatty acids, essential fatty acids (EFA) should be exogenously provided. Parenteral nutrition (PN) can be utilized to provide EFA for patients without normal gastrointestinal functions and those at risk of malnutrition. Parenteral lipids provide more energy-dense nutrition in a reduced volume and prevent EFA deficiency. However, prolonged PN with lipid emulsions is associated with metabolic complications including PN-associated liver disease. Currently available parenteral lipid emulsions provide various combinations of soybean oil, fish oil, olive oil and medium-chain triglycerides. The effects of parenteral lipid emulsions on the lipid nutrition status and PN-associated complications vary depending on the type and dosages of main oil sources used in parenteral lipid solutions. Therefore, understanding the composition, metabolism, and functional effects of lipids can be helpful in considering their clinical applications in PN. (*Surg Metab Nutr* 2016;7:1-6)

Key Words: Essential fatty acids, Lipids, Parenteral nutrition, Parenteral nutrition-associated liver disease

서 론

정맥영양요법(parenteral nutrition, PN)은 경구 섭취가 가능하지 않거나 장 기능에 문제가 있으며 영양불량의 위험이 높은 환자들에게 정맥을 통해 영양을 공급하는 적극적인 영양중재 방법이다. 정맥영양은 즉각적인 영양공급을 통해 영양불량의 위험을 효과적으로 낮출 수 있지만, 과도한 영양공급의 우려가 있고, 감염, 패혈증 등의 합병증 발병 위험이 있어 가능하다면 단기간 적용하고, 장 기능이 회복됨에 따라 경장영양요법(enteral nutrition, EN)으로의 이행이 바람직하다.

지질은 지방산, 콜레스테롤, 중성지방, 인지질 등의 형태로 식품과 체내에 존재하는 주요 에너지 영양소이다. 지질은 다른

에너지 영양소에 비해 높은 에너지를 제공하고, 중환자들에게서 종종 부족되기 쉬운 필수 지방산을 공급할 수 있다는 측면에서 중요하다.[1-3] 필수 지방산은 성장발달, 생식, 세포막 구성, 신경전달 등에 관여하고, 필수 지방산 부족은 성장부진, 생식 억제, 거친 피부, 피부 발진, 신경병증의 원인이 된다.[4] 특히 장기간 정맥영양요법 시행 시 지질 영양 공급이 부족 또는 과다하게 되고, 이로 인한 합병증 발생의 위험이 있다.[5-7] 이러한 이유로 정맥영양요법의 적용에 있어 제공하는 지질의 유형과 적정 용량에 대한 문제는 계속 논의되고 있고, 이는 환자의 상태와 원인 질환의 종류에 따라 다르게 적용하여야 한다.

지질은 International Lipid Classification and the Nomenclature Committee와 Lipids Metabolites and Pathways

Received January 25, 2016. Accepted March 8, 2016.

Correspondence to: Soo Jin Yang, Department of Food and Nutrition, Seoul Women's University, 621 Hwarang-ro, Nowon-gu, Seoul 01797, Korea
Tel: +82-2-970-5643, Fax: +82-2-976-4049, E-mail: sjyang89@swu.ac.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/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyrights © The Korean Society of Surgical Metabolism and Nutrition

Strategy Consortium의 권고안에 따라 8개로 분류된다[8,9]: 1) fatty acids, 2) glycerolipids, 3) glycerophospholipids, 4) sphingolipids, 5) sterol lipids, 6) prenol lipids, 7) saccharolipids, 8) polyketides. 섭취한 지질은 지단백(lipoproteins)에 의해 표적 기관으로 이동되는데, 먼저 소화되기 쉬운 형태로 분해된 후 장 세포에서 킬로미크론(chylomicron)을 생성하여 지질을 간으로 이동시킨다. 간으로 이동한 중성지방과 콜레스테롤은 초저밀도지단백(very low density lipoprotein, VLDL)과 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL)에 의해 다른 조직으로 이동되고, 특히 간 이외의 조직에 있는 콜레스테롤은 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL)에 의해 다시 간으로 역이동된다.[10] 지질의 대사 조절에는 여러 인자들이 관여하는데, 이와 같은 지질 대사 조절 이상은 비만, 심혈관계질환, 비알코올성 지방간질환, 암 등의 여러 만성 질환의 발병과 연관되어 있다.[11,12]

정맥영양요법에서 사용되고 있는 지질의 종류는 대두유, 생선유, 올리브유, 중쇄중성지방(medium-chain triglycerides, MCT) 등이다. 기존에는 대두유가 주로 사용되고 있었는데 이의 정맥영양을 통한 과다공급에 따른 면역기능 저하, 과도한 염증반응 유발, 간질환 발병 위험이 보고되면서 이를 대체할 수 있는 다른 지질유화액의 사용이 제안되고 있고, 정맥영양액 내 적절한 지질의 종류와 제공량에 대해서는 다양한 의견들이 제기되고 있다.

따라서, 본 종설에서는 지질의 대사와 기능을 정리해 보고, 현재 사용되고 있는 정맥영양액에 적용하고 있는 지질의 종류와 각각의 임상적 고려사항에 대해 고찰해보고자 한다.

본 론

1. 지질의 대사와 기능

1) 지질의 대사

식품의 형태로 섭취한 지질은 소화관을 거치면서 담즙의 유화작용에 의한 미셀 형성과 지질분해 보조효소의 도움작용과 함께 지질분해효소인 리파아제(lipase)에 의해 분해되고, 소장의 십이지장과 공장 부위에서 흡수된다. 흡수된 지질의 대부분은 림프계를 통해 간으로 운반되고, 중간사슬 지방산 등의 일부 지질은 간문맥을 통해 간으로 운반된다. 일단 간으로 운반된 지질은 지단백에 의해 표적 기관으로 이동하게 된다. 지단백은 콜레스테롤 에스터와 중성지방으로 이루어진 소수성의 지질 중심부를 인지질, 콜레스테롤, 단백질로 이루어진 친수성의 단일막이 둘러싼 구조를 가진다.[10] 지단백에 의한 지질의 체내

이동은 크게 3가지로 나누어볼 수 있다. 첫째는 식사로 섭취한 외인성 지질을 간으로 운반하는 것이다. 섭취한 지질은 담즙의 유화작용에 의한 미셀 형성과 리파아제에 의한 소화분해를 거치면서 소화가 진행되고, 장세포는 킬로미크론을 만들어 주로 중성지방과 콜레스테롤을 포함하는 지질 입자들을 림프 또는 간문맥을 거쳐 간으로 운반한다. 둘째는 내인성 지질의 이동인데 간 내 지방이 다른 표적기관으로 운반되는 것이고, VLDL은 간 내 지방 특히 중성지방을 표적기관으로 운반하고, LDL은 간 내 콜레스테롤을 LDL 수용체를 가지는 다른 표적기관으로 운반시킨다. 셋째는 표적 기관의 콜레스테롤을 HDL에 의해 간으로 역수송하는 것이다.[10]

2) 지질의 기능

건강 유지에 있어 지질은 제한해야 할 부정적인 영양소로 간주되는 경우도 있으나, 실제로는 생체 유지에 있어 세포막 구성, 에너지 저장과 지질 운반, 세포 내 신호전달 등의 필수적인 기능을 담당하고 있다. 체내 존재하는 여러 지질 중에서 생리적 기능과 임상적 의의 등의 측면에서 중요한 지질의 종류는 지방산, 중성지방, 인지질, 콜레스테롤이다.

① 세포막의 구성 성분

세포막은 글리세로인지질(glycerophospholipid), 스피고미엘린(sphingomyelin), 콜레스테롤등으로 이루어져 있고, 지질은 세포막의 유동성을 조절하여 안정화시키는 중요한 역할을 한다.

② 에너지 저장과 지질 운반

지질대사에 주로 관여하는 두 체내 기관은 지방조직과 간이다. 여분의 지질은 대부분 지방조직에 저장되는데 에너지를 생성하기 위해 사용될 때까지 크기가 커지고, 지방조직의 지질 보유 능력은 거의 무한대에 가깝다고 알려져 있다. 주로 중성지방의 형태로 저장되고, 체내 요구도에 의해 필요시 지방산의 완전한 산화는 약 9 kcal/g의 에너지를 생성하여 4 kcal/g를 내는 탄수화물과 단백질보다 많은 양의 에너지를 생성한다. 간은 지질의 유화작용을 담당하는 담즙과 체내 지질을 운반하는 지단백을 생성하고, 비지질 전구물질들로부터 지질을 생합성한다.

③ 세포 내 신호전달

세포 내 신호전달과 대사 항상성 조절은 주로 G 단백질 연결 수용체(G-protein coupled receptors) 경로를 통해 이루어지고, 신호전달을 담당하는 지질의 종류는 스피고신-1-인산(sphingosine-1-phosphate), 디아실글리세롤(diacylglycerol), 포스파티딜이노시톨 인산(phosphatidylinositol phosphate), 포스파티딜세린(phosphatidylserine), 프로스타글란딘과 에스트로겐, 테스토스테론, 코티솔 등의 스테로이드 호르몬이 있

다.[13]

④ 필수지방산의 기능

필수지방산은 성장, 생식기능, 세포막 유지, 세포분화 등에 있어 중요한 조절기능을 담당한다. 따라서, 필수지방산 부족 시 성장부진, 생식기능저하, 거친 피부, 피부 발진, 신경병증 등의 문제가 생기고, 이는 지질 함유량이 적은 정맥영양액을 장기간 공급하거나, 마라스무스 등의 영양불량, 장기간의 체중조절 및 단식의 경우 나타난다.[14,15] 유전적으로 지방조직의 생성을 억제시킨 fatless mouse (AZIP transgenic mouse)의 경우 종종 성장부진과 함께 생식기능저하, 간 비대, 인슐린 저항성 및 제2형 당뇨병, 비알코올성 지방간질환 등의 표현형을 보인다.[16]

2. 정맥영양액에 사용되는 지질의 유형에 따른 임상적 고려사항

한국인 영양섭취기준(2015)에 따르면 19세 이상 성인의 적정 지질 섭취량은 총열량 대비 15~30%이다. 19세 이상 성인의 경우 총열량 기준으로 다가불포화지방산 중 ω -6 지방산은 4~10%, ω -3 지방산은 1% 내외, 포화지방산은 7% 미만, 트랜스지방산은 1% 미만의 섭취를 권장한다. 반면, 정맥영양에 있어 적정 수준의 지질 공급의 필요성은 인정되고 있으나, 총열량 대비 정맥영양으로 공급해야 할 지질의 적정용량에 대해서는 다양한 의견들이 제기되고 있다.

그동안 정맥영양액에 적용된 지질의 종류는 대두유, 코코넛유 또는 팜유로부터 만든 중쇄중성지방, 생선유, 올리브유 등이다.[17] 일부 지질의 단독 사용의 경우 감염으로 인한 패혈증, 간질환 등의 합병증이 보고되어 정맥영양액에 적절한 지질의 종류와 용도를 제안하기 위한 연구가 이루어지고 있다.[18]

1) 대두유

1960년대 이전에는 유화액의 형태가 아닌 단일 지질의 형태로 면실유(cottonseed oil) 등이 적용되었는데 이는 발열, 두통, 구토, 위장관 출혈, 빈혈 등의 합병증으로 인해 성공적으로

적용하지 못했다.[19] 이때까지는 고용량의 포도당과 아미노산을 제공하는 정맥영양액이 적용되었고, 이는 고혈당, 간 지질합성 증가, 필수지방산 결핍 증상 등을 초래했다.[20] 이후 스웨덴 과학자인 Arvid Wretling가 처음으로 대두유 지질 유화액을 개발하여 성공적으로 정맥정양에 적용하였고, 이는 현재까지도 사용되고 있다.

대두유를 사용한 정맥영양용 지질 유화액은 비교적 안전하게 상업용으로 개발되어 사용되어 현재까지 적용되고 있는데, 적용 후 면역 기능, 간 기능과 관련된 부작용들이 보고되었다.[21,22] 대두유에 함유되어 있는 리놀레산(linoleic acid)은 아라키돈산(arachidonic acid)의 전구체이고, 혈중 아라키돈산의 증가는 일부 에이코사노이드 생성을 증가시키고 이는 면역 기능, 염증 반응, 혈관 기능, 혈소판 응집 등의 기능들에 영향을 미친다(Table 1).[23] 일부 연구결과는 대두유 함유 지질 유화액의 정맥영양 제공은 면역기능을 저하시키고 염증 반응과 혈소판 응집 기능을 증가시켜 지질을 포함시키지 않은 정맥영양 공급에 비해 합병증 발병의 위험이 높다고 보고한다.[21,24] 하지만, 이와 같은 대두유 함유 정맥 지질액의 면역기능 저하 작용은 후속 연구에서는 입증되지 않아 상반된 연구결과들이 보고되고 있다.[25,26] 대두유 적용 후 정맥영양공급으로 인한 간질환(parenteral nutrition-associated liver disease; PNALD) 발병 위험 증가는 과도한 지질, 특히 ω -6 지방산의 과도한 공급 또는 식물성 스테롤(phytosterol)의 공급에 의한 것으로 제안된다.[22] 대두유의 주된 지방산은 ω -6 지방산이고, 대두유 100 g당 약 221 mg의 식물성 스테롤이 들어있는 것으로 조사되었는데, 대두유 내 식물성 스테롤의 양은 옥수수유(952 mg/100 g)보다는 적은 양이지만 올리브유(176 mg/100 g) 또는 팜유(49 mg/100 g)에 비하면 높은 수준이다.[27] 식물성 스테롤이 PNALD 발병 위험을 증가시키는 기전으로 간담도계 내에서 스테롤과 담즙산의 운반을 담당하는 farnesoid X receptor와 같은 운반체의 발현과 기능을 저해하는 기전이 제안된다.[22,28] 따라서, 정맥영양을 통한 지질 공급량 감소, 비교

Table 1. Comparison of unsaturated fatty acids used for parenteral nutrition

Major fatty acids		Sources	Effects on health
ω -3 fatty acids	α -Linolenic acid (18:3 ω -3)	Soybean oil	• Anti-inflammatory or less pro-inflammatory • Reduce cholesterol • Inhibit thrombus formation
	Eicosapentaenoic acid (20:5 ω -3)	Fish oil	
	Docosapentaenoic acid (22:5 ω -3)	Fish oil	
	Docosahexaenoic acid (22:6 ω -3)	Fish oil	
ω -6 fatty acids	Linoleic acid (18:2 ω -6)	Soybean oil	• Pro-inflammatory or less anti-inflammatory • Reduce cholesterol and triglycerides
	Arachidonic acid (20:4 ω -6)	Meat, egg lipids, algal oils	
ω -9 fatty acids	Oleic acid (18:1 ω -9)	Olive oil, soybean oil	• Inhibit LDL-cholesterol oxidation

적 낮은 수준의 식물성 스테롤 함유 정맥 지질 유화액 제공, 생선유 함유 지질 유화액 사용 등이 PNALD 발병 위험을 낮출 수 있을 것이라고 기대해볼 수 있다. 대두유 함유 정맥 지질 유화액이 면역기능에 미치는 영향에 대해 여전히 상반된 연구 결과가 보고되고 있다는 점과 필수지방산 공급의 중요성 등을 고려할 때 대두유 함유 지질 유화액의 정맥영양 제공을 배제하는 것보다는 대두유에 다른 지질 급원을 혼합 제공하는 새로운 지질 배합을 가진 제품들의 적용을 고려하는 것이 바람직할 것이다. 현재 적용되는 정맥영양 지질 공급에 대한 임상 가이드라인은 대두유를 통한 ω -6 지방산의 공급이 과도하지 않도록 주의할 것을 권고하고 있으나, 대두유 제공량의 전부 또는 일부를 다른 지질 급원으로 대체하는 것이 긍정적일 수 있으나 이에 대해서는 임상적 근거가 부족하여 명확한 가이드라인을 제시하지 않고 있다(Table 2).

2) 중쇄중성지방

1980년대부터 ω -6 지방산 제공에 있어 발생가능한 문제를 감소시키기 위해 대두유의 일부를 중쇄중성지방으로 대체하는 방법이 제안되었다. 중쇄중성지방은 주로 코코넛유와 팜유로부터 만들어졌는데, 중쇄중성지방과 대두유가 50:50 (v/v) 또는 36:64 (v/v)으로 혼합된 유형이 적용되고 있다.[3,18,29,30] 중쇄중성지방은 일반 중성지방에 비해 용해도가 높고 지방조직에 중성지방의 형태로 저장되지 않으며 간 기능을 손상시키지 않는 장점을 가진다.[31,32] 또한, 대두유 단독 공급시보다 중쇄중성지방과 대두유 혼합 제공시 면역 기능이 개선되는 것을 보인다.[25]

3) ω -3 지방산: 생선유

ω -3 지방산은 연어, 고등어, 참치, 삼치, 정어리, 꽂치 등의 등푸른 생선, 견과류, 아마씨유, 유채기름, 호박, 잎채소 등에 들어있는 지방산으로, 19세 이상 성인의 경우 총열량의 1% 내

Table 2. Summary of current clinical guidelines on parenteral lipid emulsions

Clinical guidelines	Guideline statement	Grade
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.) [34]	H3a. We suggest withholding or limiting SO-based IVFE during the first week following initiation of PN in the critically ill patient to a maximum of 100 g/wk (often divided into 2 doses/wk) if there is concern for essential fatty acid deficiency. H3b. Alternative IVFEs may provide outcome benefit over soy-based IVFEs; however, we cannot make a recommendation at this time due to lack of availability of these products in the United States. When these alternative IVFEs (SMOF [soybean oil, MCT, olive oil, and fish oil emulsion], MCT, OO, and FO) become available in the United States, based on expert opinion, we suggest that their use be considered in the critically ill patient who is an appropriate candidate for PN.	Very low
Canadian Clinical Practice Guidelines 2015	9.2. When parenteral nutrition with intravenous lipids is indicated, IV lipids that reduce the load of omega-6 fatty acids/soybean oil emulsions should be considered. However, there are insufficient data to make a recommendation on the type of lipids to be used that reduce the omega-6 fatty acid/soybean oil load in critically ill patients receiving parenteral nutrition. 10.2. In critically ill patients who are not malnourished, are tolerating some EN, or when PN is indicated for short term use (<10 days), withholding lipids high in soybean oil should be considered. 10.2. There are insufficient data to make a recommendation about withholding lipids high in soybean oil in critically ill patients who are malnourished or those requiring PN for long term (>10 days). Practitioners will have to weigh the safety and benefits of withholding lipids high in soybean oil on a case-by-case basis in these latter patient populations. 10.3. There are insufficient data to make a recommendation on the use of lipids in total nutrient admixtures (TNA) vs. piggyback in critically ill patients.	Should be considered Should be considered Insufficient data Insufficient data
ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive Care [35]	6.1. Lipids should be an integral part of PN for energy and to ensure essential fatty acid provision in long-term ICU patients. 6.4. The tolerance of mixed LCT/MCT lipid emulsions in standard use is sufficiently documented. Several studies have shown specific clinical advantages over soybean LCT alone but require confirmation by prospective controlled studies. 6.5. Olive oil-based parenteral nutrition is well tolerated in critically ill patients. 6.6. Addition of EPA and DHA to lipid emulsions has demonstrable effects on cell membranes and inflammatory processes. Fish oil-enriched lipid emulsions probably decrease length of stay in critically ill patients. 6.8. Intravenous lipid emulsions (LCT, MCT, or mixed emulsions) can be administered safely at a rate of 0.7 g/kg up to 1.5 g/kg over 12 to 24 h.	B C B B B

외로 또는 EPA와 DHA의 형태로 하루 1 g 섭취를 권장한다 (Table 1). 이를 충족시키기 위해 1주일에 최소 2회 이상, 1회 소 1토막/1교환단위 50 g의 등푸른 생선 섭취를 권장한다. 정맥영양 지질액에 있어 생선유는 1990년대에 적용되기 시작했고, 생선유 단독 공급제품(3 g EPA+DHA/100 ml)의 경우 다른 대두유 지질 유화액과 혼합하여 제공할 것을 권하고 있다.[3,18,29,30] 생선유를 다른 지질과 배합하는 경우 중쇄중성지방:대두유:생선유=50:40:10 (v/v/v), 중쇄중성지방:대두유:올리브유:생선유=30:30:25:15 (v/v/v/v)의 비율로 만들어진 제품이 사용되고 있고, 이들은 100 ml당 약 1~2 g의 EPA와 DHA를 제공한다.[3,18,29,30]

4) ω -9 지방산: 올리브유

정맥영양에 있어 올리브유의 적용은 1990년대에 시작되었고, 올리브유와 대두유가 80:20 (v/v)으로 혼합된 유형이 사용되고 있다.[3,18,29,30] 올리브유의 주된 지방산은 단일불포화 지방산인 올레산(Oleic acid, 18:1 ω -9)이고(Table 1), 이는 면역기능에는 영향을 주지 않지만 항염증작용을 가지는 것으로 보고되었다.[33] 선행연구결과들은 부작용이 적고 안전한 것으로 보고하지만, 대두유 단독 또는 대두유와 중쇄중성지방과의 혼합액의 적용을 대체할 정도로 유용성을 가지는지에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

결 론

정맥영양 공급에 있어 전통적으로 사용되어 오던 지질의 유형은 대두유로서 이는 ω -6 지방산이 풍부한 식물성유이다. 지질의 충분한 제공은 탄수화물과 단백질과 비교하여 용량 대비 많은 에너지를 낼 수 있고, 대두유는 리놀레산과 같은 필수지방산을 제공할 수 있어 필수지방산 결핍을 막을 수 있지만, 대두유로만 지질을 제공할 경우 리놀레산이 필요한 양보다 과다하게 공급되어 면역기능, 염증, 혈전 형성 등에 있어 부정적인 영향을 줄 수 있다. 따라서, 최근에 개발되는 정맥영양용 지질 유화액은 코코넛유와 팜유로부터 만든 중쇄중성지방, 생선유, 올리브유 각각을 별개로 만들어 대두유와 혼합 적용하도록 하거나 또는 2가지 이상의 지질을 적정 비율로 배합하여 제공하고 있다. 현재까지는 여러 지질의 혼합 적용의 대상, 적정 배합 비율, 예상되는 부작용 등을 고려한 분명한 가이드라인이 제시되지 않아 적용에 있어 주의를 요하고, 각 지질 유화액의 적용 가이드라인을 수립하는데 활용할 수 있는 연구 근거의 확보가 요구된다.

REFERENCES

- Calder PC. Lipids for intravenous nutrition in hospitalised adult patients: a multiple choice of options. *Proc Nutr Soc* 2013;72:263-76.
- Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:351-67.
- Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1171-84.
- Holman RT. The ratio of trienoic: tetraenoic acids in tissue lipids as a measure of essential fatty acid requirement. *J Nutr* 1960;70:405-10.
- Connor WE. Editorial: pathogenesis and frequency of essential fatty acid deficiency during total parenteral nutrition. *Ann Intern Med* 1975;83:895-6.
- Diamond IR, de Silva NT, Tomlinson GA, Pencharz PB, Feldman BM, Moore AM, et al. The role of parenteral lipids in the development of advanced intestinal failure-associated liver disease in infants: a multiple-variable analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:596-602.
- Nayrouz MM, Amin SB. Cumulative amount of intravenous lipid intake and parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates with gastrointestinal surgical disorders. *Am J Perinatol* 2014;31:419-24.
- Fahy E, Subramaniam S, Murphy RC, Nishijima M, Raetz CR, Shimizu T, et al. Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl: S9-14.
- Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, Glass CK, Merrill AH Jr, Murphy RC, et al. A comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res* 2005;46:839-61.
- Lee CH, Olson P, Evans RM. Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology* 2003;144:2201-7.
- Lorente-Cebrián S, Costa AG, Navas-Carretero S, Zabala M, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. *J Physiol Biochem* 2013;69:633-51.
- Kwan HY, Chao X, Su T, Fu XQ, Liu B, Tse AK, et al. Dietary lipids and adipocytes: potential therapeutic targets in cancers. *J Nutr Biochem* 2015;26:303-11.
- Hyötyläinen T, Bondia-Pons I, Orešič M. Lipidomics in nutrition and food research. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:1306-18.
- Gramlich L, Meddings L, Alberda C, Wichansawakun S, Robbins S, Driscoll D, et al. Essential fatty acid deficiency in 2015: the impact of novel intravenous lipid emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(1 Suppl):61S-6S.
- Spector AA, Kim HY. Discovery of essential fatty acids. *J Lipid Res* 2015;56:11-21.
- Moitra J, Mason MM, Olive M, Krylov D, Gavrillova O, Marcus-Samuels B, et al. Life without white fat: a transgenic mouse. *Genes Dev* 1998;12:3168-81.
- DeLegge M. Lipids: the macronutrient that deserves some respect and airtime. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(1 Suppl):5S-7S.
- Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wanten GJ. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med* 2010;36:735-49.
- ARTZ CP. Newer concepts of nutrition by the intravenous route. *Ann Surg* 1959;149:841-9.
- Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968;64:134-42.
- Nordenström J, Jarstrand C, Wiernik A. Decreased chemotactic and random migration of leukocytes during Intralipid infusion. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2416-22.

22. Zaloga GP. Phytosterols, lipid administration, and liver disease during parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(1 Suppl):39S–60S.
23. Vinnars E, Wilmore D. Jonathan roads symposium papers. History of parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:225–31.
24. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA* 1998;280:2013–9.
25. Gogos CA, Kalfarentzos FE, Zoumbos NC. Effect of different types of total parenteral nutrition on T-lymphocyte subpopulations and NK cells. *Am J Clin Nutr* 1990;51:119–22.
26. Lenssen P, Bruemmer BA, Bowden RA, Gooley T, Aker SN, Mattson D. Intravenous lipid dose and incidence of bacteremia and fungemia in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 1998;67:927–33.
27. Ostlund RE Jr. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 2002;22:533–49.
28. Tazuke Y, Teitelbaum DH. Alteration of canalicular transporters in a mouse model of total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:193–202.
29. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistran B, Collier S, Gura K, et al. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract* 2012;27:150–92.
30. Wanten GJ. Parenteral lipid tolerance and adverse effects: fat chance for trouble? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(1 Suppl):33S–8S.
31. Sailer D, Müller M. Medium chain triglycerides in parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1981;5:115–9.
32. Ulrich H, Pastores SM, Katz DP, Kvetan V. Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal. *Nutrition* 1996;12:231–8.
33. Yaqoob P. Monounsaturated fatty acids and immune function. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 3:S9–S13.
34. 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: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159–211.
35. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009;28:387–400.