정맥 글루타민 보충의 적정성 여부

신 동 우

한림대학교 의과대학 동탄성심병원 외과

Parenteral Glutamine Supplementation, Is It Optimal or Not?

Dong Woo Shin, M.D.

Department of Surgery, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Hwaseong, Korea

Glutamine is a conditionally essential amino acid in the body because it falls into a shortage of supply during the catabolic state. Glutamine plays a key role in the gut function, immune system, and other essential processes in the body. A number of small randomized controlled trials have demonstrated positive clinical outcomes of a glutamine treatment, such as the ICU length of stay, and hospital mortality with glutamine supplementation. On the other hand, recent reports of large scale randomized controlled trials assessing the efficacy of glutamine supplementation demonstrated some negative effects and the main conclusions were a trend toward an increased 28-day mortality and significantly increased hospital stay and 6-month mortality in those who received glutamine. With such results, many academic societies have recommended that IV and enteral glutamine should not be used in a critical care setting based on the moderate quality of evidence available. The indiscriminate use of glutamine supplementation in critically ill patients with any type of organ failure can have deleterious effects. Nevertheless, more sophisticated and well-controlled larger studies will be needed to confirm how these moderate quality results are corrected and suggest the optimal usage of glutamine. More recent clinical trials have focused on specific populations and demonstrated benefits in burn and elective surgery patients with glutamine supplementation. The poor correlation between the plasma glutamine concentration and tissue concentration evoke scattered knowledge about glutamine treatments. A better understanding of the glutamine metabolism and proper guidelines for supplementation are expected. (*Surg Metab Nutr* 2018;9:5-10)

Key Words: Glutamine, Supplementation, Immunity, Metabolism

서 론

글루타민은 인체 내 가장 풍부하게 존재하는 아미노산의 한 종류이다.[1] 글루타민은 정상 성인의 경우 체내 약 80 g 이상 존재하며 대부분 근육에서 만들어져 혈중 농도가 유지되고 대사(metabolism)에 사용되지만 패혈증과 같은 중증 질환이나 대수술 후에 발생하는 이화성 대사 상황(catabolic metabolism)에서는 생산되는 양보다 대사로 소모되는 양이 더 많아져서 조건부 필수아미노산(conditionally essential amino acid)

으로 알려져 있다.[2] 글루타민의 역할은 아미노산의 한 종류로서 단백질 합성에 참여하고, 일부 myc 유전자가 관여하는 암에서 대사변화를 유발하여 지질생성에 관여하기도 한다.[3] 콩팥에서 암모늄 생산과 관계되어 산-염기 평형에 기여하며, 포도당 다음으로 세포 에너지원으로 많이 사용되는 주요 대사 물질이다. 특히 위장관 세포, 림프구, 폐조직 세포, 간세포 등 빠르게 분열하는 세포에서의 에너지원 사용이 많다.[4] 따라서 글루타민은 장방어막(gut-barrier)에서의 중요한 역할과 glutathione과 같은 항산화물의 전구체로서 체내 면역기능은 물론

Received June 12, 2018. Accepted June 20, 2018.

Correspondence to: Dong Woo Shin, Department of Surgery, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea

Tel: +82-31-8086-2430, Fax: +82-31-8086-2029, E-mail: shin519@hallym.or.kr

본 논문은 2018년 3월 제25회 대한외과대사영양학회 학술대회에서 발표되었던 연재입니다.

© 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

이고 heat shock protein의 발현과 퓨린(purine)과 같은 핵산 물질의 생산에도 관여하는 기능을 가지고 있다.[5] 그 외에도 protein kinase 및 세포분열을 조절하여 mammalian target of rapamycin (mTOR)를 활성화하는 신호전달 물질로서의 역할도 있고 N-acetylglucosamine과 N-acetylgalactosamine 합성에 관여하여 장점막의 점액(mucin) 생성에도 기여한다고 한다.[6] 이렇게 글루타민은 체내에서 다양한 필수 역할을 하기 때문에, ‘혈중 글루타민 농도는 중증질환을 겪으면서 동반되는 이화성 대사상태에서 부족에 빠질 수 밖에 없고, 이를 보충하기 위한 외부 공급은 적절하다’는 가정이 필연적이고 적절한 것으로 보인다.

글루타민을 따로 정제하기는 쉽지 않다. 육류 및 콩류를 포함하는 대부분의 단백질 함유 음식에는 글루타민이 포함되어 있는데, 글루타민만 따로 정제하기 위해서는 매우 특수한 기술이 필요하며, 정제된 글루타민은 물에 녹지 않고 불안정하다. 건조 파우더 형식의 L-glutamine 제제가 먼저 상품화되어 출시되었고, 알라닌(alanine) 혹은 글라이신(glycine)과 글루타민을 dipeptide 결합시켜 수용성을 높여 경장영양은 물론이고 정맥영양 공급이 가능하게 된 제품은 최초로 1990년대 후반에 개발되었다. 정맥 공급용 글루타민 제제가 상품화되어 출시된 것은 2000년대 들어 유럽에서 먼저 사용이 가능하였다. 이후 아시아를 비롯한 전 세계에 보급이 되었으나 미주에서의 사용은 많이 늦어져서 2010년 캐나다에서 승인이 되었고, 미국은 2011년 ASPEN Position Paper를 통해 임상사용 승인을 요청하는 작업이 이뤄졌으나 FDA는 부분적 승인만 허용하였다.[7] 정맥 주사용 글루타민 제제에 대한 미국 FDA의 안전성, 유효성 평가와 제약사 간에 갈등이 생기는 과정과 글루타민에 대한 학술적인 논란이 무관하지 않은 것은 이전 소규모 임상연구에서 감염 합병증, 재원기간 단축 등의 이점을 보였던 결과와 달리 최근 이뤄진 대규모 무작위 임상시험에서 글루타민 투여군이 사망률이 더 높고, 감염이나 재원 기간 등의 임상적 이득이 더 높지 않다는 보고가 이어졌기 때문이다. 본 종설에서는 정맥 글루타민 보충에 대한 학술적 배경과 이와 관련한 논란을 정리하고 현 시점에서 바람직한 임상적 유용성, 앞으로 예상되는 연구의 방향성을 제시하고자 한다.

논란의 시작

특정한 병적 상황, 즉 중증 패혈증이나 다발성 외상, 외과적인 대수술 후에 혈장이나 조직 내 글루타민의 농도는 골격근에서의 생산된 제한적 글루타민 양 만으로는 적정 수준을 유지하

기 어렵다.[2,8,9] 혈장이나 조직의 낮은 글루타민 농도는 임상적으로 나쁜 예후를 보이는 것으로 알려져 있다.[10] 그래서 외부에서 글루타민을 보충하는 것이 여러 면에서 이점이 있다고 보고되어 왔다.[9] 글루타민의 보충은 경구, 경장, 정맥 모두 가능하지만 문헌 고찰을 통한 분석에서 정맥보충이 경장보충에 비해 사망률이나 재원기간에서 더 이롭다고 나타났다.[11] 같은 양의 글루타민을 공급하더라도 정맥공급된 경우 경장공급보다 더 높은 혈장 글루타민 농도가 확인되며 빠르게 내장 순환계로 유입된다.[12] 최근 보고된 경장 글루타민 보충에 관한 메타분석에서도 화상환자에게 재원기간의 감소가 있었을 뿐, 달리 임상적으로 유의한 이점은 보이지 않았다.[13] 정맥보충 글루타민에 대해서는 dipeptide 결합으로 수용성을 높인 L-alanyl-L-glutamine 제품 이전 1990년대 초부터 동물 실험 등으로 글루타민 보충이 단백 동화대사(protein anabolic metabolism)를 향상시키고, 장방어막의 기능을 보존, 면역력 유지에 도움이 된다는 보고가 많이 있었다.[14-17] 2010년 전후까지 중증 내과환자나 대수술 이후의 외과환자를 대상으로 진행된 소규모 무작위 대조군 실험에서도 정맥 글루타민 보충은 질소평형의 유지, 장방어막 기능의 유지, 면역지수의 유지 및 병원감염의 감소와 재원기간 감소, 사망률 감소 같은 임상적 예후 향상에 도움이 되는 것으로 보고되었다.[18,19]

Wischmeyer 등[20]이 2014년 발표한 정맥 글루타민 보충에 대한 체계적 고찰에서 지적인 바에 따르면 기존 연구들이 정맥영양이 불가피한 환자들을 주로 대상으로 하였고(약 85%), 약물로서의 글루타민 역할이 아닌 영양공급의 보조수단으로 공급하였고, 영양요구량에 못 미치는 상황에서 정맥영양과 함께 투여되는 방법을 주로 사용하였으며, 간이나 신부전 환자들이 연구 대상에서 배제되어 진행된 경우가 대부분이었으며, 공급된 글루타민의 양이 저용량(0.3~0.5 g/kg/day)이었다고 지적하고 이로 인해 사망률, 재원기간, 중환자실 재실기간, 감염 합병증을 줄이는 결과를 보였다고 하였다. Tao 등[21]은 2014년도 보고된 53개 임상시험을 포함하는 코크란 분석에서 중등도 근거를 가진 감염률 감소와 기계호흡일수의 감소를 보인다고 하였고, 낮은 근거도를 보이긴 하였지만 중환자 및 외과환자의 재원일수 감소를 확인하였다. 사망률과 전체적인 병원재원 일수에는 아무런 영향을 미치지 않았는데, 이렇게 근거강도가 낮은 이유는 대조군 집단의 다양성과 논문 작성 과정에서 발생한 편향성 때문이라고 보았다.

결국 글루타민 정맥보충에 대한 연구들이 가지는 한계성은 첫째, 혈장이나 조직 내 글루타민 레벨 등의 측정을 통한 글루타민 정맥보충을 요구하는 대상자 선정이 일관성 있게 진행되

지 않았고, 둘째, 글루타민의 정맥보충이 전체적인 영양공급의 부족분을 메꾸기 위한 것인지 아니면 글루타민이 가지는 약리적 기능을 목표로 한 것인지 일차적인 연구 목표 설정이 모호하였다. 셋째, 실험대상의 설정을 중환자, 외과환자 등으로 특정하였다고 하지만 이미 그 안에 영양상태, 질병의 중증도 등의 측면에서 굉장히 다양한 양상의 환자군을 대상으로, 대규모가 아닌 소규모 집단에 대한 연구를 진행함으로써 결과의 근거강도를 낮추는 결과를 초래하였다고 할 수 있다.

글루타민 정맥보충, 논란의 정점

논란의 시작은 근거강도가 낮다는 점 외에는 글루타민 보충의 적당한 유효성에 대해서는 의심받지 않았다. 하지만 2013년 4월 New England Journal of Medicine 368호에 실린 중환자에 대한 항산화제와 글루타민 공급에 대한 유효성 검증 실험에서 장기부전이 있는 환자군에서 사망률이 오히려 더 증가한다는 충격적인 결과가 보고되었다.[22] 이 연구는 일명 REDOX (Reducing Deaths due to OXidative Stress) trial이라고도 불리며 캐나다, 미국, 유럽의 40곳 중환자실의 다발성 장기 부전이나 기계호흡을 하는 1,223명 환자가 등록되었다. 환자들은 무작위로 4군으로 나뉘어 위약 투여군, 정맥 및 경장 글루타민 투여군, 비타민과 미네랄 항산화제 투여군, 글루타민과 항산화제 투여군으로 분류되었다. 일차평가치표인 28일 사망률과 이차평가치표인 원내 사망률, 6개월 사망률 모두 글루타민 투여군에서 높았다. 저자들은 검토 의견에서 ‘중증 환자들이 초기에 혈장 글루타민 고갈이 일어나고 혈장 글루타민 농도가 $420 \mu\text{mol/L}$ 이하인 경우 사망률이 높다’는 가정을 신뢰하고 있었고, 그래서 적절한 글루타민 투여량 결정을 위해 시행한 별도의 연구에서 중증 환자의 초기 혈장 글루타민 레벨이 일정하지 않다는 단서를 이미 포착하였다는 언급을 하고 있다. 따라서 저자들은 결론으로서 다발성 장기부전을 동반한 중증환자에게 초기에 글루타민을 투여하는 것은 바람직하지 않으며, 중증 질환 발병 초기에 글루타민 결핍이 오고 이들에게 글루타민 공급이 필수적이라는 명제에 오류가 있을 수 있다고 결론을 맺고 있다. 물론 REDOX 연구 디자인 자체에 대해서도 몇 가지 편향성 오류 지적이 있다. 75% 이상이 내과계 중환자였고, 80%에서 24시간 이내의 초기 경장영양을 시도하였지만 입원 시 35% 환자가 신부전을 동반할 정도로 중증도가 높았고, 쇼크 상태에서 충분한 칼로리가 공급되지 않았지만 오히려 과도한 글루타민 투여가 이뤄졌다는 비판이 있다.

REDOXS 연구가 발표되기 전 2011년에도 SIGNET

(Scottish Intensive care Glutamine or seleNium Evaluation Trial) 연구가 있었다.[23] 이 연구에서도 502명의 대규모 환자군을 글루타민 투여군, 셀레늄 투여군, 글루타민과 셀레늄 투여군, 비 투여군의 4군으로 나누어 연구하였고, intention to treat 분석의 결과는 글루타민 투여로 감염이나 사망률에 미치는 효과는 없었으며, 셀레늄 정맥투여군에서 새로운 감염의 감소를 보였을 뿐 이라고 글루타민에 대해 호의적이지 않은 결과를 보고하였다. 하지만 이 연구의 디자인에서도 일차평가치표인 입원 후 ‘첫 14일 동안 새로운 감염’은 이미 대다수 환자가 패혈증의 진단이 내려진 상황에서 감별이 쉽지 않았고, 단백질 영양공급이 불충분한 가운데 글루타민의 투여량은 너무 적었고 투여기간은 너무 짧았다. 따라서 이 연구가 가지는 의미가 축소될 수밖에 없었다.

후속 연구들

2014년 van Zanten 등[24]은 면역영양소를 포함하는 고단백 경장영양 공급군과 일반 고단백 경장영양 공급군을 비교하는 연구 결과를 Journal of American Medical Association (JAMA)에 발표한다. 물론 본 종설 논문에서 다루기로 한 정맥 글루타민 보충과 관계없이 경장영양에 관한 내용이지만 기존 메타 분석이나 SIGNET, REDOX 등의 연구에서 논의되었던 글루타민 보충과 감염 합병증이나 사망률과의 관련성 검증을 위해 면역영양소에 글루타민이 포함되어 있었다. REDOX 연구에서는 권장되는 글루타민 $0.3 \sim 0.5 \text{ g/kg/d}$ 보다 많은 양의 투여가 있었으나 이 연구에서는 0.28 g/kg/d 정도 글루타민 경장영양이 있었다. 결과는 면역영양소를 포함하는 군에서 감염 합병증의 감소는 없었을 뿐 아니라 6개월 보정사망률은 오히려 증가되었다.

이후 시도되는 연구들을 모두 열거할 수 없으나 뚜렷하고 일정한 경향을 보이고 있다는 점을 알 수 있는데, 장폐색을 동반한 방사선 장염 환자들을 대상으로 정맥 글루타민을 투여하여 면역력을 올리고 장투과성을 낮추는 결과,[25] 다발성 외상 환자에게 정맥 글루타민을 투여한 결과 고혈당의 빈도를 낮출 수 있었다는 연구,[26] 소아 중환자에게 글루타민 투여 시 heat shock protein 70 농도 유지에 도움이 되었다는 연구,[27] 중증화상을 입힌 rats에서 정맥 글루타민 투여 시 heat shock protein 90 발현을 높이고 caspase-3 활성도를 낮춰 Peyer's patch apoptosis를 완화하고 장의 Ig A 유지 향상에 도움이 되었다는 동물 연구[28] 등이 그것들이다. 즉 연구 대상을 좀 더 구체화하되 글루타민 투여의 유효성이 높다고 알려진 외과

적 중증 환자, 화상 환자 등에서 어떤 메커니즘으로 그 유효성이 발휘되는가를 보고 있다는 점이다. 특히 주목을 받고 있는 키워드로 gut barrier, lung, heat shock protein expression, lymphocyte, Ig A level 등에서 글루타민 보충의 유효성을 찾는 연구가 활발히 진행되고 있고, 진행될 예정이다.

글루타민의 혈장 농도와 조직 농도

Smedberg와 Wernerman [29]은 Critical Care 잡지에 2016년 기고한 글에서 글루타민의 혈장 농도와 조직 농도의 연관성이 없음에 주목하고, 나쁜 예후와 관련이 있는 낮은 혈장 글루타민의 농도는 중환자실 입원 시에만 국한된다고 정리하고 있다. 3일이 넘도록 중환자실에 입원하여 있는 경우 오히려 높은 혈장 농도가 나쁜 예후와 관련이 생길 수 있다는 것이다. 중환자실 입원 당시에 낮은 혈장 글루타민 농도가 중환자실 재실 이후의 나쁜 예후를 보일 수 있는 독립적인 위험인자로 작용한다는 것은 이미 2012년 스웨덴 Wernerman과 Rodas 등 [30]에 의해 보고된 바 있다. Helling 및 Wernerman 그룹에서 2016년 간부전과 혈장 글루타민의 관계에 대해 연구하여 보고 하였는데, 간부전의 급만성 경과, 부전의 정도, Child-pugh score나 Model for end-stage liver disease (MELD) score에 상관없이 혈장 글루타민의 농도는 높았고, 왜 높은 혈장 글루타민 농도가 간부전과 밀접한 관계를 가지는 biomarker로 작용할 수 있는지에 대해서는 좀 더 명백한 규명이 이루어져야 한다고 하였다.[31]

글루타민 투여에 관한 가이드라인

REDOXS 연구가 2013년 4월 발표된 후 그 해 7월 REDOXS 논문의 주저자인 Heyland와 임상영양사 Dhaliwal은 미국정맥경장영양학회(Journal of Parenteral and Enteral Nutrition)

에 REDOXS 연구 결과로 얻어진 중환자에서의 글루타민 보충의 역할에 대한 주석 기고(commentary article)를 신는다.[32] 즉 REDOXS 연구의 결과로 얻어진 교훈을 다시 정리한 것인데, 약 15%의 환자에서 치료 시작 이전에 이미 정상 범위 이상의 혈장 글루타민 농도를 나타냈고 2012년 Rodas 등의 발표와 마찬가지로 930 $\mu\text{mol/L}$ 이상의 혈장 글루타민 농도를 보인 경우 높은 사망률을 보였기 때문에 shock이나 다발성 장기 부전을 가진 환자에게는 정맥 혹은 경장 어떤 형태로든 글루타민 보충을 하지 말아야 한다고 경고한다. 장기부전이 없고, 경장영양이 가능한 화상환자나 외상환자의 경우에는 0.3~0.5 g/kg/d의 글루타민 보충이 도움이 될 수 있고, 마찬가지로 장기부전이 없고, 경장영양은 어려운 경우 0.35 g/kg/d의 정맥 글루타민 보충이 가능하다는 알고리즘을 제시하고 있다(Fig. 1).

ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) 가이드라인은 2002년 처음 만들어져 배포되었고, [33] 글루타민에 관련된 내용은 굉장히 빈약하지만 약물 영양학적 관점에서 branched chain amino acids, 아르기닌, 오메가-3 지방산, 핵산 등과 함께 사용해 볼 수 있지만 아직 잘 밝혀진 효과는 없다고 하였다. 2009년 다시 개정 배포된 가이드라인[34]에서 계획된 대수술, 화상, 외상, 두경부암, 기계호흡 적용된 중환자의 경장영양에서 아르기닌, 글루타민, 핵산, 오메가-3 지방산, 항산화제 등의 면역영양소 공급이 도움이 될 수 있다고 근거등급 A, B 정도로 제시하였고, 정맥영양 공급 시에도 근거등급 C로 낮지만 정맥용 글루타민 보충이 감염 합병증을 낮추고, 중환자실 재실 기간을 감소시키며, 사망률 감소에 도움이 된다고 하였다. 2009년 당시 가이드라인에서 밝힌 바와 같이 미국, 캐나다에서 정맥용 글루타민의 상업적 사용은 불가능한 상황이었고, 아직 SIGNET 연구나 REDOXS 연구가 발표되기 전이었기 때문에 제시될 수 있는 내용이었다. 가장 최근에 배포된 2016년도 ASPEN 가이드라인[35]에서는 경장 글루타민이나 정맥 글루타민 모두에서 2009년 제시된 가이드

Fig. 1. Algorithm for glutamine supplementation by D. Heyland.

라인과 사뭇 다른 내용으로 게재되었다. 먼저 2009년 언급된 경장영양에서 글루타민을 포함하는 면역영양소 사용에 대해 내과계 중환자실에서 면역영양소의 일상적 사용(routine use)은 절대 안 된다고 하고, 다만 근거수준은 낮지만 외상성 뇌손상, 외과계 중환자실의 수술 전후 환자에게 고려해 볼 수 있다고 하였다. 중환자실에서의 정맥 글루타민 보충에 대해서도 마찬가지로 중등도 근거수준으로 일상적 사용을 금하고 있다. 제시된 근거로서 REDOXS 연구를 소개하고 있고, Bistrian [36]이 Heyland의 REDOXS 연구 발표에 대한 교신 기고에서 밝혔듯이 글루타민이 50% 이상 차지하는 보충을 통해 공급 아미노산의 불균형적인 구성 비율, 아르기닌이나 비필수 아미노산의 배제, 메치오닌과 시스테인과 같은 주요 아미노산의 부족한 공급 등이 암모니아 대사에 나쁜 영향을 끼쳐 사망률 증가에 기여했다고 설명한다. 또한 Rodas 등[30]이 발표한 것처럼 글루타민 치료 시작 시 모든 환자가 글루타민 결핍에 있다는 것을 입증하지 못 하였다고 하였다.

반면, 유럽의 ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)은 2009년 발표된 중환자 정맥영양에 관한 가이드라인에서[37] 중환자실 정맥영양이 적응되는 경우 아미노산 수액에 L-glutamine 0.2~0.4 g/kg/d (혹은 alanyl-glutamine dipeptide로서 0.3~0.6 g/kg/d)을 포함하여 공급하도록 권고하고 근거등급 A로 매겼다. 2017년 ESPEN에서는 임상영양학의 용어 및 그 정의를 정리한 가이드라인, 외과환자의 임상영양 가이드라인, 염증성 장질환의 임상영양 가이드라인, 암환자의 영양실조 관련 임상영양 가이드라인 등을 동시에 발표하였다. 외과환자의 임상영양 가이드라인에서도 [38] ASPEN의 최근 경향과 달리 경장영양이 불가능하여 정맥영양이 불가피한 경우 정맥 글루타민 보충을 고려할 수 있다고 하였고, 다만 Consensus conference를 통해 권고등급 B로 강등되었다는 점을 밝히고 있다. 최근 시행된 여러 글루타민 보충에 관한 전향적 무작위 연구 가운데 유일하게 글루타민 정맥보충의 안전성을 언급한 Ziegler 등[39]의 2016년 발표한 연구를 근거로 들고 있다. 이 연구에서 미국의 다기관 외과계 중환자를 대상으로 신부전, 간부전, 입원 시 쇼크 상태의 환자를 제외한 환자를 대상으로 0.5 g/kg/d alanyl-glutamine dipeptide를 공급하였고 결과는 글루타민 정맥보충 그룹이나 표준 정맥영양 그룹 간에 안전성, 감염률이나 사망률 등 지표에서 차이가 없었다.

결론

기존의 중증 질환으로 인한 이화성 대사 상태에서 글루타민이 조건부 필수 아미노산으로 작용한다는 개념과 이를 근거로 글루타민 보충이 꼭 필요하다는 권고 사항은 더 이상 유효하지 않다. 조직이나 혈장에서의 글루타민 농도의 변화와 이에 관련한 정확한 대사 메커니즘의 규명이 필요하다. 현 시점에서 가장 적절한 글루타민 정맥보충의 대상은 장기의 부전을 동반하지 않은 화상이나 외과적 대수술을 받은, 경장영양이 불가능한 환자이며, 이들에게 적정 칼로리와 단백질 공급을 전제로 0.3~0.5g/kg/d의 글루타민을 정맥보충 할 수 있다.

REFERENCES

1. Brosnan JT. Interorgan amino acid transport and its regulation. *J Nutr* 2003;133(6 Suppl 1):2068S-72S.
2. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev* 1990;48:297-309.
3. Gouw AM, Toal GG, Felsher DW. Metabolic vulnerabilities of MYC-induced cancer. *Oncotarget* 2016;7:29879-80.
4. Brasse-Lagnel CG, Lavoinne AM, Husson AS. Amino acid regulation of mammalian gene expression in the intestine. *Biochimie* 2010;92:729-35.
5. Wischmeyer PE. Glutamine: mode of action in critical illness. *Crit Care Med* 2007;35(9 Suppl):S541-4.
6. Huang Y, Shao XM, Neu J. Immunonutrients and neonates. *Eur J Pediatr* 2003;162:122-8.
7. Vanek VW, Matarese LE, Robinson M, Sacks GS, Young LS, Kochevar M; Novel Nutrient Task Force, Parenteral Glutamine Workgroup; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper: parenteral nutrition glutamine supplementation. *Nutr Clin Pract* 2011;26:479-94.
8. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr* 2008;138:2025S-31S.
9. Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation. *J Nutr* 2008;138:2040S-4S.
10. Roth E, Funovics J, Mühlbacher F, Schemper M, Mauritz W, Sporn P, et al. Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: glutamine deficiency in skeletal muscle. *Clin Nutr* 1982;1:25-41.
11. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:2022-9.
12. Wernerman J. Glutamine supplementation. *Ann Intensive Care* 2011;1:25.
13. van Zanten AR, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:294.
14. Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA, Salloum RM, Flynn TC, Bland KI, et al. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res* 1990;48:383-91.
15. Ziegler TR, Gatzert C, Wilmore DW. Strategies for attenuating protein-catabolic responses in the critically ill. *Annu Rev Med* 1994;45:459-80.
16. Li J, Kudsk KA, Janu P, Renegar KB. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition on small intestinal gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity. *Surgery* 1997;121:542-9.

17. Wischmeyer PE, Kahana M, Wolfson R, Ren H, Musch MM, Chang EB. Glutamine reduces cytokine release, organ damage, and mortality in a rat model of endotoxemia. *Shock* 2001;16:398-402.
18. Stehle P, Zander J, Mertes N, Albers S, Puchstein C, Lawin P, et al. Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet* 1989;1:231-3.
19. Hammarqvist F, Wernerman J, Ali R, von der Decken A, Vinnars E. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. *Ann Surg* 1989;209:455-61.
20. Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care* 2014;18:R76.
21. Tao KM, Li XQ, Yang LQ, Yu WF, Lu ZJ, Sun YM, et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD010050.
22. 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;368:1489-97.
23. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, et al; Scottish Intensive Care Glutamine or selenium Evaluative Trials Group. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011;342:d1542.
24. van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:514-24.
25. Yao D, Zheng L, Wang J, Guo M, Yin J, Li Y. Perioperative alanyl-glutamine-supplemented parenteral nutrition in chronic radiation enteritis patients with surgical intestinal obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *Nutr Clin Pract* 2016;31:250-6.
26. Grintescu IM, Luca Vasiliu I, Cucoreanu Badica I, Mirea L, Pavelescu D, Balanescu A, et al. The influence of parenteral glutamine supplementation on glucose homeostasis in critically ill polytrauma patients—a randomized-controlled clinical study. *Clin Nutr* 2015;34:377-82.
27. Jordan I, Balaguer M, Esteban ME, Cambra FJ, Felipe A, Hernández L, et al. Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children. *Clin Nutr* 2016;35:34-40.
28. Fan J, Wu J, Wu LD, Cheng B, Tao SY, Wang W, et al. Effect of parenteral glutamine supplementation combined with enteral nutrition on Hsp90 expression and Peyer's patch apoptosis in severely burned rats. *Nutrition* 2018;47:97-103.
29. Smedberg M, Wernerman J. Is the glutamine story over? *Crit Care* 2016;20:361.
30. Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg Å, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci (Lond)* 2012;122:591-7.
31. Helling G, Wahlin S, Smedberg M, Pettersson L, Tjäder I, Norberg Å, et al. Plasma glutamine concentrations in liver failure. *PLoS One* 2016;11:e0150440.
32. Heyland DK, Dhaliwal R. Role of glutamine supplementation in critical illness given the results of the REDOXs study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:442-3.
33. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(1 Suppl):1SA-138SA.
34. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:277-316.
35. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al; Society of Critical Care Medicine; American Society for 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.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159-211.
36. Bistrian BR. Glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;369:482.
37. 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.
38. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017;36:623-50.
39. Ziegler TR, May AK, Hebbbar G, Easley KA, Griffith DP, Dave N, et al. Efficacy and safety of glutamine-supplemented parenteral nutrition in surgical ICU patients: an American multi-center randomized controlled trial. *Ann Surg* 2016;263:646-55.