중환자, 어떻게 먹일 것인가?

*울산대학교 의과대학 외과학교실, †서울아산병원 외상 및 중환자외과
 홍석경*[†]

How to Feed Critically Ill Patients

Suk-Kyung Hong, M.D., Ph.D.*[†]

*Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine, †Division of Trauma and Surgical Critical Care, Department of Surgery, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Correspondence to:

Suk-Kyung Hong, M.D., Ph.D.
 Division of Trauma and
 Surgical Critical Care,
 Department of Surgery, Asan
 Medical Center, 88 Olympic-ro
 43-gil, Songpa-gu, Seoul
 138-736, Korea
 Tel: +82-2-3010-6700
 Fax: +82-2-3010-6701
 E-mail: skhong94@amc.seoul.kr

Nutrition therapy is challenging in critically ill patients. Critical illness is associated with catabolic stress, in which stress hormones and inflammatory mediators are activated, resulting in proteolysis. The goals of nutrition therapy in critically ill patients are to preserve lean body mass, to preserve immune function, and to avoid metabolic complications. Limited physiologic reserves mandate a comprehensive approach and monitoring. Enteral nutrition is preferred over parenteral nutrition unless the patient is hemodynamically stable and enteral feeding is contraindicated. Early enteral nutrition is recommended within 24 to 48 hours of intensive care unit admission. If enteral nutrition is not feasible within several days, supplementary parenteral nutrition is necessary. In the acute phase, energy requirements should be less than 20 to 25 kcal/kg/day; in the recovery phase, more than 30 to 35 kcal/kg/day. Protein should be supplemented in the range of 1.2 to 2.0 g/kg/day. Monitoring for tolerance of enteral nutrition to avoid complications is very important in critically ill patients. An immune modulating effect of immunonutritional components such as glutamine or omega-3 fatty acids can occur in specific diseases. In conclusion, comprehensive nutrition therapy plays an important role in clinical outcomes. (*J Acute Care Surg* 2015;5:1-6)

Key Words: Critical illness, Nutrition therapy, Enteral nutrition, Glutamine, Omega-3 fatty acids

Received October 20, 2014, Revised March 5, 2015, Accepted March 5, 2015

Copyright © 2015 by Korean Society of Acute Care Surgery

© 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.

ISSN 2288-5862(Print), ISSN 2288-9582(Online)

<http://dx.doi.org/10.17479/jacs.2015.5.1.1>

서론

중환자치료 영역에서 영양치료는 간과되어서는 안 될 중요한 영역 중 하나이다. 중환자는 전신성 염증반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome)으로 인해 발생하는 스트레스 호르몬과 염증 매개체들이 활성화되며, 대사적으로는 이화작용(catabolism)에 의한 단백질분해(proteolysis)가 발생한다. 질병치료와 함께 부적절한 영양치료는 감염률 증가, 상처치유 지연,

재원일수 증가, 사망률 증가 등의 위험도를 증가시키는 원인이 된다. 중환자의 영양지원은 단순히 열량을 공급하는 차원을 넘어 제지방체중(lean body mass) 보존, 면역기능 보존, 대사적 합병증 최소화 등 면역, 대사상태를 고려한 영양치료를 목표로 하고 있다.

최근 들어 중환자의 영양치료에 대한 연구들이 활발히 이뤄지면서 메타분석을 통한 근거중심의 진료지침들을 제시하고 있으며, 이를 기반으로 통합적이고 체계적인 영양치료가 필요하다.

본론

영양평가

영양치료는 영양위험도 평가에 따라 좌우되므로 중요한 초기 단계 중 하나이다. 이미 알려진 영양평가 도구는 일반환자 대상으로 만들어진 것으로 중환자에게 적용하는 것은 많은 한계가 있다. 중환자는 감염, 수술, 손상 등의 외부 자극에 의한 전신적 반응이 발생하면서 염증반응 활성화, 체액의 구성변화, 혈관 투과력의 증가 등 신체 내 항상성(homeostasis) 파괴로 인해 신체질량지수(body mass index), 인체측측법(anthropometry)으로 대변되는 신체계측은 일반환자와는 달리 영양상태를 반영하지 못하며, 영양 지표로 사용되는 간 내 합성 단백질 즉, 알부민, 프리알부민(prealbumin) 등도 중환자는 영양상태 보다는 중증상태에서는 간의 합성능 및 혈관투과력 등을 주로 반영하므로 중환자에게 유효한 영양평가 도구가 필요하다[1-3]. 현재까지 알려진 중환자의 영양평가 도구는 환자 혹은 보호자의 면밀한 병력청취를 통한 중환자실 입실 전 최근 체중변화, 식사량변화 등의 영양관련 정보, 질병의 중증도, 동반질환 여부, 그리고 상처치유유연 등 영양상태를 반영하는 신체검사 등이 있다.

경장영양의 시작

경장영양은 경구식이 불가능한 중환자에서 가장 먼저 고려하여야 할 인공영양 공급방법이다. 경장영양은 장점막의 통합성을 유지함으로써 면역력을 증진시켜 감염률을 낮추며, 대사적 합병증이 상대적으로 적을 뿐만 아니라 경제적이다. 따라서 혈액학적으로 안정적이며 경장영양의 금기증이 아닌 중환자라면 입실 후 24~48시간 이내에 조기 경장영양을 고려하여야 한다.

고농도의 혈관상승제가 투여되거나 지속적으로 수액소생술이 요구되는 등 혈액학적으로 불안정한 중환자는 경장영양의 금기증이다. 증상이 없더라도 잠재적으로 위장관 미세혈류장애가 동반되어 있을 수 있어 상기 환자에게 경장영양을 시행하는 경우 오히려 위장관 허혈이 오히려 초래될 수 있으므로 중환자의 경장영양은 혈액학적 변화에 따라 신중하게 결정하여야 하며 고위험 환자에게 경장영양을 하는 경우 면밀하게 복부상태를 확인하여야 한다[4,5].

영양요구량

1) 열량공급

중환자의 영양치료는 질병의 경과에 따라 급성기, 회복기, 재활기로 크게 구분된다. 급성기에는 이화작용이 활발히 일어나면서 염증반응과 함께 스트레스 호르몬, 염증매개체(inflammatory mediators) 등이 활성화되어 단백질분해가 발생하여 에너지원 고갈은 물론 생화학적, 면역학적 기능이 현저히 저하되는 반면, 체내 열량소비량은 정상인에 비해서 20~60% 증가되고 인슐린 저항성이 증가되어 혈당이 높게 유지된다. 따라서 영양불량상태가 아닌 경우 이화작용에 의해 에너지효율이 감소된 상태에서 불필요한 열량의 과잉공급은 열량공급 측면에서도 도움이 되지 않을 뿐만 아니라, 오히려 감염률 및 고혈당 등 대사합병증을 유발하는 역효과를 나타낼 수 있다. 따라서 소생 직후 급성기에는 20~25 kcal/day 이하의 'permissive underfeeding'의 개념이 대두되었다. 수일간은 500 kcal 미만의 'trophic feeding'만으로도 경장영양에 의한 장점막의 퇴화를 막을 수 있다고 알려졌다.

환자가 안정을 찾아 회복기에 들어서면 동화상태로 접어들다. 저열량 공급이 장기화되면 부족한 영양공급으로 인해 환자의 회복을 저해하는 주 원인이 될 수 있으므로 공급열량을 서서히 증가시켜야 하는데 이 때 질소평형(nitrogen balance), 간접열량측정법(indirect calorimetry) 및 반감기가 짧은 프리알부민 등을 측정하면서 환자의 상태에 따른 개별화된 영양치료를 하면 도움이 된다[6,7].

재활기에 이르면 대사상태가 본격적으로 동화작용(anabolism)으로 전환되면 골격근 및 호흡근 강화를 위해 재활치료와 함께 30~35 kcal/kg/day 이상의 적극적인 영양치료를 통해 원활한 회복을 꾀한다.

영양치료 중 환자의 갑작스런 상태변화, 적응도 불량, 시술 및 검사 등 다양한 이유로 치료자의 의도와는 달리 공급되는 열량이 부족할 수 있으므로 실제 공급량을 정확히 파악하여야 하며 가능한 불필요한 이유로 금식상태가 유지되지 않도록 한다.

2) 단백질공급

단백질은 골격근을 구성하고 급성기 단백질의 전구체로서 중증 상태에서 체내 단백질의 빠른 회전율(turnover) 및 이화작용에 따른 단백질분해를 고려하면 충분한 단백질 공급을 요하는데 질병의 중증도가 심할수록 그 요구량은 더욱 증가한다. 체내 단백질 평형은 에너지 평형 정도에 영향을 받는데 충분한 열량을 공급받으면 단백질 절약 효과(protein sparing effect)가 적절히

달성된다. 단백질 요구량의 경우 일반성인은 0.8~1.2 g/kg/day이며, 중환자는 1.2~2.0 g/kg/day를, 중증의 화상 혹은 외상환자는 2 g/kg/day 이상의 공급을 권고한다. 그러나 신부전이나 간부전을 동반한 환자들은 단백질 대사능력에 따라 투여량을 조정하며 투여량을 결정한다.

단백질 공급은 치료 중 주기적으로 질소평형검사(nitrogen balance study)를 통해 적절성 평가를 시행하여 공급량을 조정하면 도움이 된다. 질소평형은 단백질의 섭취량과 배출량의 차이를 산출하여 단백질 소모를 측정하는 방법($N_{balance} = N_{intake} - N_{out}$)으로 이를 통해 단백질 투여량을 재조정한다. 그러나 신체 내 염증반응이 지속적으로 있는 경우에는 충분한 단백질 공급에도 불구하고 음성질소평형(negative nitrogen balance)이 장기적으로 지속되어 골격근 감소가 되는 것은 불가피하다[8-10].

경장영양의 공급경로

경장영양의 공급으로는 위장 혹은 소장을 통한 방법이 있다. 경로에 따른 시행했을 때 흡인 혹은 폐렴발생의 차이는 확인하지 않지만 흡인(aspiration)의 위험도가 높거나, 위장식이(gastric feeding)의 적응도가 불량한 경우 소장식이(jejunal feeding)로의 전환을 고려하도록 권고한다[1,11,12]. 중환자실에서 유문하경장영양(post-pyloric feeding)으로 전환하는 방법은 내시경이나 X선-투시법(fluoroscope)을 통한 거치방법 등이 있다. 고령, 의식저하, 심각한 폐손상 등으로 인해 4주 이상 장기간의 경장영양을 요하는 경우에는 위장관폐양, 출혈, 천공 등이 보고되고 있어 위장루 혹은 공장루로 전환한다. 특히 복부수술 환자의 경우 추후 장기간의 경장영양이 예견되는 경우 공장루를 거치하면 도움이 된다.

경장영양의 공급방법

1) 지속적 공급

펌프 혹은 중력(gravity)에 의해서 24시간 지속적으로 주입하는 방법으로 소장식이 환자, 간헐적공급에 적응하지 못하는 환자에게 적용한다. 중환자의 초기 경장영양 시 펌프를 이용한 지속적 주입방법을 권고한다.

일시적인 위내 잔여물의 과다축적에 의한 흡인의 위험을 최소화하고, 위장관 부적응이 상대적으로 적으며, 중환자의 경우 혈당조정이 용이하다. 그러나 지속적 공급에 따른 의료비용 증가 및 재활기 보행 및 일상생활에 제약을 받을 수 있다는 단점이 있다.

2) 간헐적 공급

6~8시간 간격으로 30~60분 정도에 걸쳐 주입하는 방법이다. 위장관 적응도가 양호하며 급성기에서 벗어나 회복기 및 재활단계로 접어들면 간헐적 공급으로의 전환을 고려한다. 구토, 복부팽만, 설사 등 위장관 부작용의 위험이 상대적으로 높으나, 반면 경장영양에 따른 행동제약이 적다는 장점이 있다.

모니터링

1) 경장영양의 적응도 평가

경장영양지원을 받는 중환자들 중 특히 의식저하가 있거나 진정상태 유지상태인 환자들은 복부 불편감을 표현하지 못하거나 신체진찰이 불명확한 경우가 많으므로 의료진의 세심한 관찰을 필요로 한다. 위장관 자체의 기능저하 외에도 환자의 임상양상이 악화에 따라 경장영양의 적응도가 함께 불량해지는 경우가 있으므로 유의하여야 한다.

경장영양 적응도를 단순히 위잔여량(gastric residual volume)만으로 결정하는 것은 매우 위험하다. 현재 진료지침들은 위잔여량 상한선을 250~500 ml로 비교적 높게 규정하고 있는데, 이는 중환자의 경우 증상 없이 위잔류량만으로 식이를 중단하는 것보다 환자의 복부불편감, 복부팽만, 배변활동(설사 및 변비), 복압 등 종합적으로 판단하는 것이 중요하기 때문이다[1,6,9]. 앞서 언급한 바와 같이, 환자의 상태가 급변하여 혈액학적으로 불안정한 경우 경장영양의 진행여부는 다시 신중히 판단하여야 한다.

초기에 경장영양이 원활히 진행되지 않는 경우에는 소장식이, feeding pump를 통한 지속적 주입 혹은 위장운동촉진제(motility agent) 사용 등 다양한 방법을 강구하여 경장영양을 지속할 수 있는 방법을 모색한다.

경장영양의 합병증

1) 위장관합병증

(1) 흡인: 흡인에 관계되는 원인은 환자의 진정상태, 환자의 체위, 급식관의 굽기, 급식관의 위치, 기계호흡, 구토, 고위험도 환자, 간호전문성, 고령 등이 있다. 이전까지 흡인을 예방하기 위한 모니터링 방법으로 잔여량 측정을 대표적으로 이용하여 왔다. 정상 성인 위의 용적은 평균 1.2~1.5 L로 적절한 잔여량 기준에 대해서는 다양한 의견이 제시된다. 최근 지침에 의하면 잔여량의 상한치를 250~500 ml로 산정하고 있으며 그와 함께 잔여량 측정의 정확성에 대한 의견도 분분하다. 관급관의 위치 및

값에 따라 그 측정치에도 차이를 보이고 있을 뿐 아니라 그것이 의미하는 바도 정확하지 않기 때문이다. 오히려 환자의 신체검사나 증상 등이 오히려 환자의 적응도를 정확하게 반영한다.

(2) **설사:** 중환자의 경우 지속적인 설사는 탈수, 전해질 이상, 위생관리 등 다양한 문제와 불편감을 일으켜 임상적 호전을 보이기 힘들기 때문에 설사의 횟수, 양, 점도, 양상 및 임상양상에 따라 설사의 원인을 밝혀내는 것이 중요하다. 일단 병적 원인이 배제되면 경장영양액의 점도를 낮추거나, probiotics 투여, 섬유소를 함유한 제제로 바꾸어 시도해 볼 수 있다[12,13].

(3) **장괴사:** 장으로 영양이 공급되면 혈류가 200%까지 증가하게 된다. 그러나 다량의 혈압상승제를 필요로 하는 쇼크 상태이거나 저산소증을 동반한 환자의 경우 경장영양에 따른 혈류공급을 증가시키는 보상능력이 부족하여 상대적 장허혈이 초래될 수 있다. 또한 중환자는 비수용성 섬유소가 포함된 경장영양제제는 일부 보고에서 장허혈이 보고되어 사용을 권고하지 않고 있다. 따라서 중환자의 경장영양액은 섬유소가 없는 것을 권고하며, 설사가 있는 경우 수용성 섬유소제제가 포함된 경장영양액을 신중히 사용하도록 한다.

2) 경장영양관의 기계적 합병증

(1) **경장영양관에 의한 부적절한 위치:** 급식관 삽입 후에는 반드시 단말의 적절한 위치를 확인하여야 한다. 위장관내에 있음도 확인하여야 하지만 더불어 단말의 위치가 어디에 있는지도 확인하여야 흡인등의 위험성을 최소화할 수 있다.

(2) **경장영양관에 의한 식도폐양:** 현재 국내에서 급식관으로 사용하고 있는 Levin 튜브는 polyvinyl chloride로 배액을 위한 단기간 목적으로 사용할 수 있으나 장기간 거치하면 장점막에 손상을 입혀 출혈 및 폐양이 발생할 수 있으므로 경장영양 목적으로는 feeding tube를 사용하여야 한다. 이마저도 4주 이상의 장기간 경장영양이 예상될 때에는 위장루나 소장루로 변경하여야 한다.

3) 대사적 합병증

(1) **고혈당증:** 중환자는 급성기에 당내불성(glucose intolerance)을 보이는 환자는 영양공급은 혈당조절을 더욱 어렵게 만든다 [14-17]. 엄격한 혈당조절에 대해서는 많은 의료인력과 의료행위가 요구되고 오히려 저혈당이 발생할 가능성이 높아 논란의 여지가 많아 현재는 180 mg/dl 이하로 조절하는 것을 권고하고 있다. 경장영양의 주입방법(지속적, 간헐적 공급), 보충적 정맥영양 여부, 경구로의 이행단계 등 영양공급량과 공급방법의 변화에 따라

혈당조절 방법을 함께 고려하여야 한다.

(2) **영양재개증후군(refeeding syndrome):** 장기간 영양공급을 받지 못하던 환자가 갑작스럽게 과량의 영양공급을 받았을 때 나타난다. 영양부족으로 인해 골격근이나 내부장기 기능이 저하된 상태에서 다량의 영양공급을 개시하면 생리적 부담이 되어 심혈관계와 호흡기에 부하가 걸리게 되며, 이화호르몬들이 방출되면서 영양분이 세포 내로 들어가면서 hypokalemia, hypophosphatemia, hypomagnesemia 및 미량원소 부족이 발생한다. 따라서 장기간 영양지원을 받지 못한 환자의 경우 다시 영양지원을 개시할 때에는 micronutrient를 포함한 영양공급을 단계적으로 서서히 용량을 증량하여 시도하여야 한다[18,19].

보조적 정맥영양

중환자의 급성기에 과다열량을 공급하는 것을 경계하는 연구들이 나오면서 조기에 정맥영양을 시작하기 보다는 경장영양을 우선적으로 시도하는 것을 권고한다. 정맥영양의 시작 시점에 대해 많은 논란이 있으나 경장영양이 불가능한 경우는 물론 입실 후 수일 내에 경장영양만으로는 영양목표량에 이르지 못한 경우에는 정맥영양을 고려하여야 한다[1,20,21].

그러나 중환자실 입실 당시 이미 단백-에너지영양실조(protein-energy mal nutrition)를 동반한 환자는 급성기 스트레스를 대응하기 위한 신체적 저장능력이 적기 때문에 초기부터 정맥영양을 포함한 적극적 영양치료를 시행한다. 초기부터 경장영양은 물론 정맥영양을 시작한다.

면역영양(Immunonutrition)

1) Omega 3-fatty acid

지방의 형태로 공급되는 다중불포화지방산(poly-unsaturated fatty acids)에는 ω -6 fatty acid와 ω -3 fatty acid 계열이 있다. 이는 세포막을 형성하고 세포기능을 최적화하는 데 역할을 하나, eicosanoid라는 호르몬물질의 전구물질을 생성하게 되는데 이는 염증, 면역, 혈소판 응집 등에 관여한다. 기존의 대두유로 만든 ω -6 지방산 성분의 지방유제에서 생성되는 eicosanoid는 과도한 염증반응을 유발하고 중성구의 기능을 약화시키며 혈소판을 응집시켜 중환자에게는 오히려 악영향을 끼칠 수 있지만 ω -3 fatty acid 계열의 eicosapentanoic acid, docosahexanoic acid에서 파생되는 eicosanoid는 항염증 반응에 관여하며 혈소판 응집을 막고 혈관을 확장시키는 역할을 한다. ω -3 fatty acid를 포함하는 경장영양액은 특히 acute respiratory distress syndrome 환자에서 치료

적 효과를 보여 투여가 권장된다[22,23].

2) 글루타민(glutamine)

체내에서 가장 풍부한 비필수 아미노산이지만 이화상태에서는 소모량이 많아져 혈중 내 수치가 감소되어 외부에서 공급해 주어야 하는 조건적 필수 아미노산(conditionally essential amino acid)으로 혈중 글루타민이 낮은 환자들은 예후가 불량하다는 보고가 나오면서 치료적 효과에 관심을 가지기 시작하였다. 글루타민은 체내 장세포(enterocyte)와 면역세포의 에너지원으로 사용되며 제지방체증을 보존하며 glutathione의 전구물질로 항산화 역할을 하고, heat shock protein의 생성을 자극하여 염증성사이토카인을 약화시킴으로써 면역학적 치료효과를 보인다. 글루타민의 정맥투여는 0.3~0.5 g/kg/day 지속적 주입을 권고하지만 경구투여의 경우 상부공장에서 50~80% 이상 흡수되어 간에서 대사가 이루어져 장세포에 미치는 영향은 기대에 비해 미비하며 경구투여 시 적절한 혈중농도가 유지되지 않아 정맥공급에 비해서 면역효과가 떨어진다. 글루타민의 정맥투여는 중환자치료에서 강력히 권고하고 있으나 경구투여는 주요 수술환자, 중증 외상 및 화상환자에서 글루타민의 투여효과는 입증되었다[24-30].

결론

중환자에서의 영양치료는 급성기에는 면역조절기능을 회복기 및 재활기에는 근육보존을 위한 적극적인 영양치료 및 재활치료를 목표로 한다. 특히 경장영양은 영양치료에서 가장 선호되는 방법으로 다양한 공급방법을 숙지하고 적응도를 관찰하여 영양 치료 효과를 극대화하고 합병증을 예방할 수 있도록 체계적인 접근을 통해 환자의 회복에 중요한 역할을 담당하여야 한다.

References

- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al; A.S.P.E.N. Board of Directors; 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.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr 2003;22:415-21.
- Hoffer LJ, Bistrian BR. Why critically ill patients are protein deprived. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013;37:300-9.
- McClave SA, Chang WK. Feeding the hypotensive patient: does enteral feeding precipitate or protect against ischemic bowel? Nutr Clin Pract 2003;18:279-84.
- Melis M, Fichera A, Ferguson MK. Bowel necrosis associated with early jejunal tube feeding: a complication of postoperative enteral nutrition. Arch Surg 2006;141:701-4.
- Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Joliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2006;25:210-23.
- Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al; A.S.P.E.N. Board of Directors. Enteral nutrition practice recommendations. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009;33:122-67.
- Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, et al. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. Clin Nutr 2006;25:180-6.
- Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, Heyland DK. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. Nutr Clin Pract 2014;29:29-43.
- Lien HC, Chang CS, Chen GH. Can percutaneous endoscopic jejunostomy prevent gastroesophageal reflux in patients with preexisting esophagitis? Am J Gastroenterol 2000;95:3439-43.
- Heyland DK, Drover JW, MacDonald S, Novak F, Lam M. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. Crit Care Med 2001;29:1495-501.
- Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Crit Care Med 1999;27:1447-53.
- Eisenberg PG. Causes of diarrhea in tube-fed patients: a comprehensive approach to diagnosis and management. Nutr Clin Pract 1993;8:119-23.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013;39:165-228.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006;354:449-61.
- NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-97.
- Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE 3rd. Overfeeding macro-

- nutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc* 1998;98:795-806.
19. Fisher M, Simpser E, Schneider M. Hypophosphatemia secondary to oral refeeding in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2000;28:181-7.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med* 1999;27:1409-20.
 23. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799-805.
 24. 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.
 25. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, Samson L, Dorais J, Champoux J, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2003;31:2444-9.
 26. Peng X, Yan H, You Z, Wang P, Wang S. Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. *Burns* 2004;30:135-9.
 27. Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, Wang XR, Ma EL, Wilmore D. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:241-5.
 28. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, Wesdorp RI, Weiss JK, McCamish MA, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998;352:772-6.
 29. Conejero R, Bonet A, Grau T, Esteban A, Mesejo A, Montejo JC, et al. Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002;18:716-21.
 30. Hall JC, Dobb G, Hall J, de Sousa R, Brennan L, McCauley R. A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. *Intensive Care Med* 2003;29:1710-6.