스트레스 환경에서 단백질 대사 변화와 Glutamine 공급

안숙희

원광대학교 약학대학 약학과

Protein Metabolism and Glutamine Supplementation in Stress Condition

Sook Hee An

Department of Pharmacy, Wonkwang University College of Pharmacy, Iksan, Korea

Stress conditions such as sepsis, trauma, burn, fracture, and major surgery are associated with hypermetabolism and hypercatabolism. Protein is mobilized for energy and uptake of amino acids by muscle tissue is decreased in stress conditions. The metabolic response to stress causes movement of amino acids (predominantly alanine and glutamine) from peripheral reserves to metabolically active tissues. Glutamine is a conditionally essential amino acid during stress. Glutamine plays a role in maintenance of intestinal immune function and reinforcement of wound repair. Supplementation of parenteral glutamine (0.3~0.5 g/kg/day) as a component of nutrition support may improve clinical outcomes in appropriate patients. In patients with multiorgan failure, supplementation with a high dose of glutamine (>0.5 g/kg/day) in the acute phase of critical illness is not recommended. In stress conditions, provision of adequate protein is essential and glutamine supplementation should be considered in patients without specific contraindications.

Key Words: Glutamine, Metabolism, Proteins, Stress

서론

패혈증(sepsis), 대수술(major surgery), 외상(trauma), 화상(burn) 등의 심한 스트레스 상황에서는 체내 대사의 변화로 인하여 영양상태가 더욱 악화된다. 스트레스에 반응하여 체내에서는 포도당신합성(gluconeogenesis), 글리코겐분해(glycogenolysis), 지방분해(lipolysis), 단백질분해(proteolysis) 등의 변화가 일어나며, 거대영양소(macronutrient)들이 지방조직(adi-

pose tissue)이나 골격근(skeletal muscle)과 같은 말초 저장소에서 간, 뼈, 내장조직과 같은 대사활성조직으로 재분포한다.^{1,2} 기초열량소비량(resting energy expenditure)이 증가하고, 탄수화물과 지방뿐 아니라 단백질도 에너지원으로 이용되는 변화가 나타난다.³ 따라서, 스트레스 상황의 중환자들은 단백질에너지영양실조(protein-energy malnutrition)가 발생할 가능성이 높다.

본 종설에서는 스트레스 환경에서의 단백질 대사 변화를 살펴보고, 단백질 대사 변화의 주요아미노산인 glutamine의 공급에 관하여 고찰하고자 한다.

본론

1. 스트레스 환경에서 단백질 대사 변화

스트레스 상황에서 단백질이화작용(protein catabolism)이 가속화되어 체내 단백질합성(protein synthesis)의 속도를 초과하

Received Jul 25, 2014; Accepted Aug 6, 2014

Correspondence to Sook Hee An

Department of Pharmacy, Wonkwang University College of Pharmacy, 460, Iksan-daero, Iksan 570-749, Korea
Tel: +82-63-850-6821, Fax: +82-63-850-7309, E-mail: shan7@wku.ac.kr

Conflict of interest: None.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

게 되므로 심각한 ‘음의 질소 평형(negative nitrogen balance)’이 발생하게 된다. 스트레스 상황의 환자들은 urinary nitrogen excretion이 15~20 g/day를 초과한다.³ 스트레스는 epinephrine, cortisol, glucagon과 같은 역조절호르몬(counterregulatory hormones)을 분비시키고, tissue necrosis factor- α (TNF- α)와 interleukin-1 (IL-1) 등의 염증성 cytokines을 증가시켜 체내 대사의 변화를 유발한다.⁴ 이 시기에 단백질화작용이 가속화되는 이유는 주요 장기들의 생존을 위하여 포도당신합성 뿐만 아니라 thermogenesis, immune function, acute phase protein 합성, 조직 회복(tissue repair) 등에 단백질이 이용되기 때문이다. 체내 단백질의 소실이 일어나는 주요 부위가 골격근이다. 골격근의 단백질분해를 가속화시켜 아미노산, 특히 alanine과 glutamine을 말초에서 내장(viscera)으로 이동시킨다.⁵ Alanine은 간의 포도당신합성에 이용되는 주요한 아미노산이다. Glutamine은 장세포(enterocyte)의 에너지원이며, 면역체계와 조직 회복에 중요한 역할을 한다. 또한, glutamine은 신장의 포도당신합성의 기질이 되며, 간에서 intracellular anti-oxidant glutathione이 합성되는 데 기질로 이용된다.⁶

스트레스 상황에서는 골격근의 단백질합성이 감소한다.⁷ 이는 mRNA translation initiation에 대한 TNF- α , IL-1의 저해작용에 기인한 것으로 알려져 있다.^{8,9} 또한, insulin-like growth factor-1의 낮은 농도, 인슐린 저항성도 단백질합성 감소의 원인으로 작용한다.¹⁰ 스트레스 상황에서 leucine, isoleucine, valine과 같은 branched-chain amino acids가 중요한 oxidative substrate가 된다.¹¹

간에서는 스트레스 상황에서 분비된 cytokines이 단백질합성을 재조정하여 ‘positive’ acute phase protein인 C-reactive protein과 alpha1-antitrypsin의 생성은 증가하고, ‘negative’ acute phase protein인 albumin, prealbumin, retinol-binding protein, transferrin은 감소하게 된다. 따라서, 스트레스 환자들은 영양 상태와 관계없이 albumin과 같은 내장단백의 혈중농도가 감소하는 것으로 나타난다.⁵ 스트레스 상황의 환자들에게 이러한 단백질 대사의 변화를 고려하여 충분한 단백질 공급이 이루어져야 한다.¹²

2. 스트레스 상황에서 Glutamine의 공급

Glutamine은 건강한 상태에서는 체내에 풍부하게 존재하는 비필수아미노산이나, 스트레스 상황에서는 자체생산량이나 근육으로부터의 공급이 수요를 감당하지 못하여 결핍이 발생하게 된다.^{6,13} 중환자실 환자의 25%~35%가 입원 당시에 glutamine 결핍 상태이며, 중환자실 입원 당시의 glutamine 결핍은 사망률 증가와 관련이 있다는 보고가 있다.¹⁴⁻¹⁶ 따라서, glutamine

은 스트레스 환자들의 조건부 필수아미노산으로 여겨져 glutamine의 공급에 대한 연구가 활발히 이루어져 왔다. 그 동안 여러 연구에서 중환자에게 glutamine을 공급하는 것이 사망률과 감염 합병증, 재원기간 감소 등의 결과를 보여주어 유용한 것으로 알려졌다.⁶ 이러한 연구들의 대부분은 정맥영양(parenteral nutrition)을 투여 받는 환자 대상이었고, glutamine이 정맥영양의 일부로 0.3~0.5 g/kg/day의 용량으로 공급되었다. 또한, glutamine의 공급시기는 환자가 중환자실 입원 이후 어느 정도 안정화된 상태에서 정맥영양의 투여가 시작되는 시기였다. 신장애와 간장애 환자는 투여대상에서 제외하였고, 정맥영양과 경장영양을 동시에 공급한 환자도 제외하였다. 최근에 발표된 glutamine의 정맥 영양 공급에 관한 체계적 문헌고찰(systematic review)을 보면, 1980년부터 2013년까지 발표된 26개의 연구에 포함된 2,484명의 자료를 메타분석한 결과, 병원사망률(hospital mortality)과 재원기간을 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다.¹⁷

최근 간부전, 신부전 환자를 포함한 중환자를 대상으로 한 연구에서는 0.6~0.8 g/kg/day의 glutamine을 투여했을 때, 사망률이 증가했다고 보고되어 glutamine 공급에 대한 재조명의 필요성이 대두되었다. 이 연구는 캐나다, 미국, 유럽의 40개 중환자실의 1,223명 환자를 대상으로 한 대규모 다기관 임상시험이었으며, 0.6~0.8 g/kg/day의 고용량 glutamine을 중환자실 입원 24시간 이내에 정맥영양공급과 별개로 정맥 또는 장관으로 투여하였다. 다장기기능부전(multi-organ failure) 환자도 포함되었으며, 급성신부전 환자가 30% 이상이었다. Glutamine 투여 환자에서 28일째 사망률이 유의하게 증가하였으며, 병원사망률과 6개월째 사망률도 유의하게 증가하였다. 이 연구에서 다장기기능부전이 있는 중환자에게 glutamine을 초기에 고용량으로 공급하는 것이 사망률을 증가와 관련이 있다는 새로운 결론이 제시되었다.¹⁴

결론

스트레스 상황에서는 아미노산이 골격근과 같은 말초 저장소에서 내장으로 이동하여 조직손상부위에서 새로운 단백질합성을 이루고, 염증반응을 조절하고, 면역기능을 최적화하는 데 이용된다. 이러한 단백질대사의 변화를 고려하여 충분한 단백질이 열량과 함께 공급되도록 하는 것이 중요하다. Glutamine의 공급은 신장, 간장과 같은 주요 장기의 기능부전이 없는 환자에게 0.3~0.5 g/kg/day의 용량으로 정맥영양의 일부로 공급하는 것은 유용하나, 중환자의 급성기(acute phase)에 0.5 g/kg/day 이상으로 고용량을 투여하는 것은 바람직하지 않다. Glutamine

을 스트레스 상황의 중환자에게 공급할 때에는 대상 환자와 투여 용량에 대한 고려가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Clowes GH Jr, Randall HT, Cha CJ. Amino acid and energy metabolism in septic and traumatized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1980;4(2):195-205.
2. Daniel PM. The metabolic homeostatic role of muscle and its function as a store of protein. *Lancet* 1977;2(8035):446-8.
3. Long CL, Schaffel N, Geiger JW, Schiller WR, Blakemore WS. Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1979;3(6):452-6.
4. Martindale RG, Shikora SA, Nishikawa R, Siepler JK. The metabolic response to stress and alterations in nutrient metabolism. In: Shikora SA, Martindale RG, Schwaitzberg SD, eds. *Nutritional consideration in the intensive care unit*. Silver Spring, MD: A.S.P.E.N.;2002:11-9.
5. Wolfe RR. Regulation of skeletal muscle protein metabolism in catabolic states. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8(1):61-5.
6. Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(2):190-7.
7. Essén P, McNurlan MA, Sonnenfeld T, Milne E, Vinnars E, Wernerman J, et al. Muscle protein synthesis after operation: effects of intravenous nutrition. *Eur J Surg* 1993;159(4):195-200.
8. Orellana RA, O'Connor PM, Nguyen HV, Bush JA, Suryawan A, Thivierge MC, et al. Endotoxemia reduces skeletal muscle protein synthesis in neonates. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283(5):E909-16.
9. Lang CH, Frost RA. Sepsis-induced suppression of skeletal muscle translation initiation mediated by tumor necrosis factor alpha. *Metabolism* 2007;56(1):49-57.
10. Vary TC, Jefferson LS, Kimball SR. Insulin fails to stimulate muscle protein synthesis in sepsis despite unimpaired signaling to 4E-BP1 and S6K1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281(5):E1045-53.
11. De Bandt JP, Cynober L. Therapeutic use of branched-chain amino acids in burn, trauma, and sepsis. *J Nutr* 2006;136(1 Suppl):308S-13S.
12. 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(3):277-316.
13. Coëffier M, Déchelotte P. The role of glutamine in intensive care unit patients: mechanisms of action and clinical outcome. *Nutr Rev* 2005;63(2):65-9.
14. 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(16):1489-97.
15. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001;27(1):84-90.
16. 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(12):591-7.
17. Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care* 2014;18(2):R76.