중환자실 환자의 정맥주사용 글루타민 투여에 따른 임상효과 평가

김광준, 장혜영, 강민구

조선대학교병원 약제부

Evaluation of the Clinical Effect of Intravenous Glutamine on Intensive Care Unit Patients

Kwang Joon Kim, Hey Young Jang, Min Ku Kang

Department of Pharmacy, Chosun University Hospital, Gwangju, Korea

Purpose: To evaluate the clinical effect of intravenous glutamine administration on patients admitted to the intensive care unit in general hospitals.

Methods: Patients with more than 7 days in an intensive care unit were evaluated. The experimental group was the patients who received intravenous glutamine administration for more than 3 days. The laboratory results, intensive care unit length of stay, hospital length of stay, 30 days mortality, and hospital mortality were evaluated with a comparative group.

Results: The mean number of administration days of intravenous glutamine was 10.12 ± 8.93 days, and the average daily dose was 0.33 ± 0.10 g/kg/day. No adequate improvement in the laboratory results of glutamine-treated group was observed. The intensive care unit length of stay (21.16 ± 15.83 vs. 16.48 ± 11.06 , $P=0.007$), hospital length of stay (35.94 ± 30.75 vs. 27.34 ± 19.09 , $P=0.010$), 30 days mortality (20.0% vs. 10.0% , $P=0.034$), and hospital mortality (26.3% vs. 13.0% , $P=0.001$) were higher in the glutamine-treated group.

Conclusion: The use of intravenous glutamine on intensive care unit patients did not improve the clinical effect. Further large-scale multi-center studies will be needed to assess the proper administration of intravenous glutamine on intensive care unit patients.

Key Words: Glutamine, Intensive care units, Clinical effect

서론

글루타민은 아미노산의 일종으로 체내에서 pH 항상성과 조직 간의 질소(nitrogen) 교환에 관여하며, nucleotide와 nic-

otinamide adenine dinucleotide phosphate, 항산화 물질 등의 기질로도 사용되는 등 수많은 생합성 경로에 관여하여 중요한 역할을 수행한다.¹⁻³ 글루타민은 주로 골격근과 간, 폐 등에서 혈액 내로 방출되며 정상시에는 혈중의 총 유리 아미노산의 20%가량을, 간이나 근육격계 같은 조직에서는 총 아미노산의 40%~60% 정도를 차지할 정도로 체내에서 매우 풍부한 아미노산으로 알려져 있다.⁴⁻⁶ 반면, 중환자실 입원 상태와 같은 심각한 스트레스 상태에서는 체내의 글루타민 요구량이 체내 합성량보다 많은 것으로 알려져 있어 조건부 필수 아미노산으로 분류되고 있다.⁷ 이 때문에 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)과 European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)의 가이드라인,

Received Feb 18, 2019; Revised Apr 9, 2019; Accepted May 27, 2019

Correspondence to Kwang Joon Kim <https://orcid.org/0000-0001-6473-0748>
Department of Pharmacy, Chosun University Hospital, 365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea
Tel: +82-62-220-3296, Fax: +82-62-227-3745, E-mail: nocky@hanmail.net

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/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Canadian Clinical Practice Guidelines (CCPGs)에서는 정맥을 통한 영양지원이 필요한 중환자의 경우 정맥주사용 글루타민(L-alanyl-L-glutamine)을 함께 투여하도록 권고한 바 있다.⁸⁻¹⁰ 실제로 글루타민 투여에 따른 임상적 효과를 평가한 여러 연구에서 중환자실 재원일수와 병원 총 재원일수 감소, 6개월 생존율의 향상, 감염률과 고혈당의 현저한 감소 등과 같은 유의한 임상결과를 보고하였다.¹¹⁻¹³ 그러나 2011년 이후 발표된 대규모의 다기관 무작위 배정 임상 연구들에서는 정맥주사용 글루타민을 투여한 그룹에서 치사율, 감염발생률과 같은 임상적 지표에 대해 비교군 대비 유의성이 크지 않으며, 일부 연구에서는 오히려 6개월 치사율이 증가한다는 결과를 발표하면서 정맥주사용 글루타민의 투여에 대해 재검토가 이뤄지고 있는 상황이다.¹⁴⁻¹⁷ 2015년에 발표된 CCPGs에서는 정맥영양 투여가 필요한 중환자에게 정맥주사용 글루타민을 함께 투여하지 않도록 권고하기도 했다.¹⁸ 국내에서도 고령의 중환자들을 대상으로 정맥주사용 글루타민의 사용에 대해 평가가 시행된 바 있으나 아직까지는 관련 연구가 부족한 실정으로, 정맥주사용 글루타민의 임상적 유효성 및 안전성에 대해 지속적인 평가가 필요하다.¹⁹ 따라서 본 연구에서는 중환자실 재원환자들을 대상으로 정맥주사용 글루타민 투여에 따른 임상효과를 평가하여 글루타민 사용에 대한 적절한 근거와 영양지원 지침에 대한 참고자료를 마련하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상 및 기간

2016년 11월 1일부터 2017년 10월 31일까지 본원 중환자실에 7일 이상 입원했던 환자로, 정맥주사용 글루타민을 3일 이상 투여한 환자를 실험군으로 분류하였다. 대조군은 같은 기간 동안 중환자실에 7일 이상 입원했던 환자로 정맥주사용 글루타민을 한 번도 투여하지 않은 환자군을 대상으로 하였다. 연구기간 동안 본원 중환자실에 7일 미만으로 입원했던 환자와 정맥주사용 글루타민을 3일 미만으로 투여한 환자는 연구대상에서 제외하였다.

2. 자료수집 및 연구방법

환자의 전자의무기록지를 이용해 환자의 기본정보 및 임상검사 수치를 조사하여 후향적 연구를 진행하였다. 환자의 기본정보는 실험군과 대조군의 성별, 나이, 체중, 키, 진료과, 중환자실 입실 초기 중증도 평가 점수로 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score를 조사하였다. 실험군에서는 정맥주사용 글루타민 투여일수와 글루타민 투여용량을 추가적으로 조사하였다. 임상검사 수치의 경우 혈청크레아티닌(serum creatinine, SCr), 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN), 알라닌아미노전달효소(alanine transaminase, ALT), 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST), 총 빌리루빈(total bilirubin), 총 단백질(total protein), 알부민(albumin), C-반응단백질(C-reactive protein,

Table 1. Clinical characteristics of study group

Characteristic	Glutamine for 3 days or more (n=95)	Non-glutamine (n=562)	P-value
Gender			0.296
Male	63 (66.3)	341 (60.7)	
Female	32 (33.7)	221 (39.3)	
Age (y)	66.11±15.78	67.75±15.47	0.341
Height (cm)	166.57±8.62	163.61±10.08	0.008**
Weight (kg)	61.35±12.15	61.38±12.77	0.984
Admission type			0.000***
NS, NR	20 (21.1)	256 (45.6)	
GS, GE	18 (18.9)	44 (7.8)	
HE	1 (1.1)	3 (0.5)	
RP	42 (44.2)	113 (20.1)	
NH, UR	1 (1.1)	43 (7.7)	
Etc.	13 (13.7)	103 (18.3)	
APACHE II score at ICU entry	6.00±7.36	6.26±6.58	0.720

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

NS = neurosurgery; NR = neurology; GS = general surgery; GE = gastroenterology; HE = hematology; RP = respiratory medicine; NH = nephrology; UR = urology; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ICU = intensive care unit.

***P<0.01, **P<0.001.

CRP), 혈당(glucose), 트리글리세리드(triglyceride, TG)를 중환자실 입실 시와 퇴실 시에 조사하여 실험군과 대조군 간 글루타민 투여로 인한 변화를 비교하였다. 또한, 글루타민 투여에 따른 치료효과를 평가하기 위해 병원 및 중환자실 재원기간과 재원기간 중 사망률을 조사하여 비교하였다. 본 연구는 조선대학교병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받은 후 진행하였다(IRB no. CHOSUN 2018-07-015).

3. 통계분석 방법

연구결과는 IBM SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여 통계 분석을 시행하였으며, 분석결과 값은 평균±표준편차와 백분율(%)로 표기하였다. 명목형 변수의 경우 카이제곱 검정, 연속형 변수의 경우 t-test와 대응표본 t-test를 통해 비교 분석하였다. 두 군 간의 30일 생존율을 분석하기 위해서 Kaplan-Meier 생존분석법을 사용하였고, 생존곡선의 비교를 위해 log-rank test를 시행하였다. 통계적 유의성은 P-value 값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 연구대상의 기본 특성

연구기간 동안 본 연구대상에 적합한 환자는 총 657명이었으며, 그중 실험군은 95명, 대조군은 562명이었다. 연구대상의 성별과 나이, 체중은 두 그룹 간 통계적 차이가 없었다. 키는 실험군이 통계적으로 유의하게 더 크게 조사되었으며, 진료과의 경우 실험군에서는 호흡기내과 환자(44.2%)가 가장 많고, 대조군의 경우 신경과와 신경외과 환자(45.6%)가 가장 많아 두 그룹 간 진료과 분포에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 중환자실 초기에 평가한 APACHE II score는 두 그룹 간 통계적 차이

가 없었다(Table 1). 실험군의 경우 정맥주사용 글루타민의 평균 투여일수는 10.12 ± 8.93 일이었고, 일일 평균 투여량은 0.33 ± 0.10 g/kg/day였다(Table 2).

2. 중환자실 입실 초기 두 그룹 간 임상검사 수치의 비교

실험군과 대조군의 중환자실 입실 초기 임상검사 수치를 비교한 결과 알부민과 총 단백질을 제외한 검사 수치의 경우 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 알부민($P=0.001$)과 총 단백질($P=0.020$)의 경우 실험군에서 통계적으로 유의하게 낮은 수치로 보였다. CRP는 실험군에서 높은 수치를 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($P=0.085$) (Table 3).

3. 글루타민(L-alanyl-L-glutamine) 투여 전과 투여 후 두 그룹 간 임상검사 수치의 비교

실험군과 대조군의 중환자실 입실 초기 임상검사 수치와 퇴실 시의 임상검사 수치를 비교한 결과, SCr은 두 그룹 모두 감소한 결과를 보였으나 대조군에서만 통계적으로 유의한 결과를 나타냈다($P=0.012$). BUN 수치의 경우 두 군 모두 증가 양상을 보였으나 대조군에서만 통계적으로 유의한 결과를 나타냈다($P=0.048$). AST 수치는 대조군에서 큰 폭으로 감소한 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었고($P=0.065$), ALT 수치는 대

Table 2. Glutamine administration days and dose

Glutamine administration (L-alanyl-L-glutamine)	Glutamine for 3 days or more (n=95)
Day	10.12 ± 8.93
Dose (g/kg/d) ^a	0.33 ± 0.10

Values are presented as mean±standard deviation.

^aGuideline statement of intravenous glutamine supplementation dose: 0.3~0.6 g/kg/day L-alanyl-L-glutamine.⁹

Table 3. Comparison of laboratory results between two group at baseline

Laboratory result	Glutamine for 3 days or more (n=95)	Non-glutamine (n=562)	P-value
Serum creatinine (mg/dL)	2.48 ± 11.25	2.08 ± 7.48	0.660
Blood urea nitrogen (mg/dL)	29.06 ± 33.07	26.26 ± 25.48	0.346
Aspartate aminotransferase (U/L)	90.15 ± 295.13	123.44 ± 574.60	0.581
Alanine transaminase (U/L)	63.50 ± 190.39	67.29 ± 287.76	0.902
Total bilirubin (mg/dL)	1.46 ± 4.15	0.89 ± 1.78	0.186
Albumin (g/dL)	3.12 ± 0.84	3.41 ± 0.78	0.001**
Total protein (g/dL)	5.77 ± 1.00	6.04 ± 1.00	0.020*
C-reactive protein (mg/dL)	11.48 ± 10.77	9.56 ± 9.76	0.085
Glucose (mg/dL)	151.43 ± 62.86	158.83 ± 95.53	0.334
Triglyceride (mg/dL)	116.4 ± 76.95	118.83 ± 99.33	0.825

Values are presented as mean±standard deviation.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Table 4. Comparison of laboratory results between two group

Laboratory result		Glutamine for 3 days or more (n=95)	P-value	Non-glutamine (n=562)	P-value	P-value
Serum creatinine (mg/dL)	Pre	2.47±11.25	0.329	2.09±7.52	0.012*	0.062
	Post	1.33±1.44		1.26±1.70		
Blood urea nitrogen (mg/dL)	Pre	29.06±33.07	0.128	26.24±25.64	0.048*	0.022*
	Post	35.27±28.21		29.24±28.29		
Aspartate aminotransferase (U/L)	Pre	90.15±295.13	0.972	124.64±578.72	0.065	0.283
	Post	88.92±188.73		73.42±294.86		
Alanine transaminase (U/L)	Pre	63.98±191.36	0.884	68.07±289.80	0.039*	0.199
	Post	60.77±118.03		41.32±85.63		
Total bilirubin (mg/dL)	Pre	1.46±4.15	0.191	0.89±1.79	0.385	0.003**
	Post	1.82±4.82		0.96±2.23		
Albumin (g/dL)	Pre	3.12±0.84	0.001**	3.42±0.78	0.000***	0.000***
	Post	2.78±0.61		2.98±0.54		
Total protein (g/dL)	Pre	5.77±1.00	0.658	6.04±1.00	0.000***	0.007**
	Post	5.82±1.11		5.89±0.82		
C-reactive protein (mg/dL)	Pre	11.37±10.78	0.005**	9.56±9.79	0.000***	0.000***
	Post	7.75±6.70		7.56±7.67		
Glucose (mg/dL)	Pre	151.43±62.86	0.557	158.75±95.75	0.000***	0.000***
	Post	142.63±137.54		124.50±68.42		
Triglyceride (mg/dL)	Pre	116.40±76.95	0.019*	118.42±99.50	0.004**	0.019*
	Post	147.20±114.35		136.76±139.16		

Values are presented as mean±standard deviation.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

Table 5. Comparison of hospital LOS, ICU LOS, and mortality

Clinical effect	Glutamine for 3 days or more (n=95)	Non-glutamine (n=562)	P-value
ICU LOS (d)	21.16±15.83	16.48±11.06	0.007**
Hospital LOS (d)	35.94±30.75	27.34±19.09	0.010*
30-Days mortality	19 (20.0)	56 (10.0)	0.034*
Hospital mortality	25 (26.3)	73 (13.0)	0.001**

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

LOS = length of stay; ICU = intensive care unit.

*P<0.05, **P<0.01.

조군에서 통계적으로 유의하게 감소한 결과를 나타냈다(P=0.039). 혈당의 경우 두 그룹 모두 감소하였으나 대조군에서만 통계적으로 유의한 결과를 나타냈다(P=0.000). 총 빌리루빈의 경우 두 그룹 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 알부민, CRP, TG의 경우 두 그룹 모두 통계적으로 유의하게 감소 또는 증가하는 경향을 나타냈다(Table 4).

4. ICU 재원기간, 병원 총 재원기간, 30일 사망률과 병원 재원기간 중 총 사망률의 두 그룹 간 비교

중환자실 재원기간(P=0.007)과 병원 재원기간(P=0.010) 모두 실험군에서 모두 통계적으로 유의하게 높은 결과를 나타냈

Fig. 1. Kaplan-Meiere survival curve for 30 days mortality in glutamine-treated group vs. non-glutamine treated group. It showed a statistical difference in log-rank test.

다. 30일 사망률(20% vs. 10.0%, P=0.034)과 병원 재원기간 중 사망률(26.3% vs. 13.0%, P=0.001) 또한 실험군이 대조군 대비 통계적으로 유의하게 높은 결과를 보였다(Table 5, Fig. 1).

고 찰

서론에서도 언급하였듯 2015년에 발표된 CCPGs에서는 정

맥영양 투여가 필요한 중환자에게 정맥주사용 글루타민을 함께 투여하지 않도록 권고하였고,¹⁸ 이는 2013년에 동일한 가이드라인에서 쇼크나 다기관 장기부전 상태의 중환자를 제외하고는 정맥영양 투여가 필요한 중환자에게 정맥주사용 글루타민의 병용투여를 권장했던 내용과 상반된 권고사항이다.²⁰ 따라서 중환자에 대한 정맥주사용 글루타민의 투여에 대해 신중한 접근이 필요한 상황으로 본 연구에서는 본원에서 정맥주사용 글루타민을 투여한 중환자실 재원환자에 대해 그 임상적 유용성에 대해 평가해 보고자 하였다. 본 연구에서는 2016년 11월부터 2017년 10월까지 1년의 연구기간 동안 본원 중환자실에 7일 이상 입원했던 환자들 중 3일 이상 정맥주사용 글루타민을 투여했던 환자들을 실험군으로 설정하여 글루타민 미투여군인 대조군과 임상 검사 수치 결과를 비교 분석하였다.

연구결과 정맥주사용 글루타민의 일일 평균 투여량은 0.33 ± 0.10 g/kg/day로 ESPEN⁹에서 권고하고 있는 $0.3 \sim 0.6$ g/kg/day 용량범위에 적합하게 투여된 것으로 나타났다.

본 연구 결과를 통해서 정맥주사용 글루타민 투여를 통한 혈액학적 임상검사 수치의 적절한 개선 효과는 확인할 수 없었다. 선행 연구에서 보고했던 고혈당의 현저한 감소와 같은 효과는 오히려 글루타민을 투여하지 않은 비교군보다 좋지 못했다.¹³ 또한, Lee 등¹⁹의 연구에서 정맥주사용 글루타민 투여를 통해 사구체여과율(glomerular filtration rate)이 상승되고 이를 통해 신기능에 긍정적인 효과를 줄 수 있다는 결과를 보고한 바 있으나, 본 연구에서는 대조군에서 SCr 값이 통계적으로 유의하게 감소한 반면 실험군에서는 감소 효과가 통계적으로 유의하지 않아 개선효과가 대조군 대비 뚜렷하지 않았다. 이외에도 대조군 대비 실험군에서 간수치의 감소폭 또한 적었으며, 총 빌리루빈 수치도 실험군에서는 통계적으로 유의하지는 않았으나 오히려 퇴실 시 증가한 값을 보여 간기능에 미치는 긍정적인 영향은 없었던 것으로 생각하며 이는 선행연구¹⁹와도 유사한 결과를 보였다.

본 연구 결과에서 확인할 수 있는 두 번째 사항은 실험군의 중환자실 재원기간과 병원 재원기간, 30일 사망률, 병원 재원기간 중 사망률 모두 대조군 대비 유의하지 못했다는 점이다. 중환자실 입실 초기에 혈당과 신기능, 간기능 등의 혈액검사 수치를 실험군과 대조군으로 나누어 비교한 자료에서 SCr, BUN, 총 빌리루빈의 평균값이 실험군에서 유의한 결과는 아니나 대조군 대비 높은 값을 보여 상대적으로 신기능과 간기능이 저조했던 것으로 생각해 볼 수 있겠다. 앞서 언급하였듯 CCPGs에서는 다기관 장기부전 상태의 중환자에게 정맥주사용 글루타민을 투여하지 않도록 권고한 바 있다. 본 결과를 바탕으로 실험군 환자들의 다기관 장기부전 여부를 판단하는 데에는 한계가 있으나,

전반적인 검사수치를 봤을 때 신기능과 간기능이 저하됐던 상태를 고려하면 정맥주사용 글루타민의 투여가 긍정적이지 못한 효과를 줄 수도 있을 것으로 생각한다.

본 연구의 한계점으로는 우선 단일기관에서 시행된 단기간 연구라는 점과 실험군과 대조군 간에 진료과가 통계적으로 유의하게 달라 환자의 특성이 동일하지 못하다는 점을 들 수 있다. 또한, 두 군 간의 정맥영양 및 경장영양의 공급량 정도 차이를 검증하지 못하여 정맥주사용 글루타민 투여 이외에 다른 변수들이 존재할 수 있으므로 본 결과를 일반화하기에는 한계가 있다. 이 밖에도 본 병원에서는 정맥주사용 글루타민의 단독 제품이 2016년 10월부터 원내코드로 등재되어 사용되기 시작하여 본 연구의 평가 시점에서는 그 사용 기간이 길지 않고, 정맥주사용 글루타민 투여에 대한 정확한 이론적 배경과 임상경험이 부족했을 수도 있다는 한계점이 있다.

결론

본 연구에서는 중환자에게 정맥주사용 글루타민을 투여한 결과 혈액학적 임상검사 수치의 개선효과가 확인되지 않았으며, 중환자실 재원기간과 병원 재원기간, 30일 사망률과 병원 재원기간 중 사망률은 오히려 글루타민 투여군에서 높게 나타났다. 그러나 본 연구의 여러 가지 한계점 상 정맥주사용 글루타민을 중환자에게 투여하는 것이 적절한지 여부는 대규모 다기관 무작위 배정연구를 통해 지속적인 검증이 필요할 것으로 보이며, 병원 내 영양집중지원팀(nutritoin support team)은 정맥주사용 글루타민의 적절한 투여대상 선정과 투여용량, 최신 가이드라인의 동향 등에 대해 팀의료 활동을 통해 지속적으로 의료진에게 전달할 필요가 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J, Pithon-Curi TC, et al. Molecular mechanisms of glutamine action. *J Cell Physiol* 2005;204(2):392-401.
2. Curi R, Newsholme P, Marzuca-Nassr GN, Takahashi HK, Hirabara SM, Cruzat V, et al. Regulatory principles in metabolism-then and now. *Biochem J* 2016;473(13):1845-57.
3. Cruzat VF, Pantaleão LC, Donato J Jr, de Bittencourt PI Jr, Tirapegui J. Oral supplementations with free and dipeptide forms of L-glutamine in endotoxemic mice: effects on muscle glutamine-glutathione axis and heat shock proteins. *J Nutr Biochem* 2014;25(3):345-52.
4. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr* 2008;138(10):2025S-31S.

5. Labow BI, Souba WW, Abcouwer SF. Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism--glutaminase and glutamine synthetase. *J Nutr* 2001;131(9 Suppl):2467S-74S; discussion 2486S-7S.
6. Cruzat V, Newsholme P. An introduction to glutamine metabolism. In: Meynial-Denis D, ed. *Glutamine: biochemistry, physiology, and clinical applications*. Boca Raton: CRC Press; 2017:1-18.
7. Park HJ. Role of parenteral glutamine in nutrition support for critically ill patients. *J Clin Nutr* 2015;7(2):42-8.
8. McClave SA; A.S.P.E.N. Board of Directors, Martindale RG, Vanek VW; A.S.P.E.N. Board of Directors, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, 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* 2009;33(3):277-316.
9. 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(4):387-400.
10. Critical Care Nutrition. 9.4 composition of parenteral nutrition: glutamine supplementation [Internet]. Ontario: Critical Care Nutrition; 2009 [cited 2018 Apr 23]. Available from: https://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/9.4pnglu_FINAL.pdf.
11. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997;13(4):295-302.
12. Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P, et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30(9):2032-7.
13. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Hecketsweiler B, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34(3):598-604.
14. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, Berthelson H, Ersson A, Friberg H, et al.; Scandinavian Critical Care Trials Group. Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55(7):812-8.
15. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, et al.; Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial Trials Group. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011;342:d1542.
16. 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.
17. 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(5):514-24.
18. Critical Care Nutrition. 9.4a composition of parenteral nutrition: glutamine supplementation [Internet]. Ontario: Critical Care Nutrition; 2015 [cited 2018 Apr 23]. Available from: <http://www.criticalcarenutrition.com/docs/CPGs%202015/9.4a%202015.pdf>.
19. Lee HS, Kim S, Min YS, Sohn UD. Change of clinical effect upon use of glutamine to critically ill patients over age 60 receiving TPN. *Korean J Clin Pharm* 2014;24(1):9-14.
20. Critical Care Nutrition. 9.4a Composition of parenteral nutrition: glutamine supplementation [Internet]. Ontario: Critical Care Nutrition; 2013 [cited 2018 Apr 23]. Available from: <https://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpgs2012/9.4a.pdf>.