

성인 입원 환자에서의 영양치료 관련 합병증: 국내 다기관 연구

설은미¹, 권계숙², 김정구³, 김정태⁴, 김지훈⁵, 문선미⁶, 박도중⁷, 박정현⁸, 박제훈⁹, 박지영¹⁰, 배정민¹¹, 류승원¹², 설지영¹³, 신동우¹⁴, 신중수¹⁵, 안병규¹⁶, 안수민¹⁷, 유희철¹⁸, 이길재¹⁹, 이상훈²⁰, 이아란²¹, 장재영²², 전현정²³, 정성민²⁴, 한성식²⁵, 홍석경²⁶, 황순휘²⁷, 최윤희²⁸, 이혁준^{1,29}

¹서울대학교병원 영양집중지원팀, ²인하대학교병원 소화기내과, ³가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 외과, ⁴강동경희대학교병원 약제실, ⁵가톨릭대학교 인천성모병원 외과, ⁶한국원자력의학원 원자력병원 외과, ⁷분당서울대학교병원 외과, ⁸가톨릭대학교 성바오로병원 외과, ⁹가톨릭관동대학교 의과대학 국제성모병원 외과, ¹⁰인제대학교 의과대학 상계백병원 소화기내과, ¹¹영남대학교병원 외과, ¹²계명대학교 동산병원 외과, ¹³충남대학교병원 외과, ¹⁴한림대학교 의과대학 동탄성심병원 외과, ¹⁵연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 마취통증의학과, ¹⁶한양대학교 의과대학 외과학교실, ¹⁷한림대학교성심병원 외과, ¹⁸전북대학교 의과대학 외과, ¹⁹가천대학교 의과대학 길병원 외상외과, ²⁰삼성서울병원 외과, ²¹아주대학교병원 중환자외상외과, ²²순천향대학교 의과대학 서울병원 소화기내과, ²³충북대학교 의과대학 내과학교실, ²⁴인제대학교 일산백병원 외과, ²⁵국립암센터 외과, ²⁶울산대학교 의과대학 서울아산병원 중환자외상외과, ²⁷양산부산대학교병원 외과, ²⁸서울대학교병원 의학연구협력센터 의학통계실, ²⁹서울대학교 의과대학 서울대학교병원 외과

Nutritional Therapy Related Complications in Hospitalized Adult Patients: A Korean Multicenter Trial

Eun-Mi Seol¹, Kye Sook Kwon², Jeong Goo Kim³, Jung-Tae Kim⁴, Jihoon Kim⁵, Sun-Mi Moon⁶, Do Joong Park⁷, Jung Hyun Park⁸, Je Hoon Park⁹, Ji Young Park¹⁰, Jung-Min Bae¹¹, Seung Wan Ryu¹², Ji-Young Sul¹³, Dong Woo Shin¹⁴, Cheung Soo Shin¹⁵, Byung Kyu Ahn¹⁶, Soo Min Ahn¹⁷, Hee Chul Yu¹⁸, Gil Jae Lee¹⁹, Sanghoon Lee²⁰, A Ran Lee²¹, Jae Young Jang²², Hyun Jeong Jeon²³, Sung Min Jung²⁴, Sung-Sik Han²⁵, Suk-Kyung Hong²⁶, Sun-Hwi Hwang²⁷, Yunhee Choi²⁸, Hyuk-Joon Lee^{1,29}

¹Nutrition Support Team, Seoul National University Hospital, Seoul, ²Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Incheon, ³Department of Surgery, Daejeon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Daejeon, ⁴Department of Pharmacy, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, ⁵Department of Surgery, The Catholic University of Korea, Incheon St. Mary's Hospital, Incheon, ⁶Department of Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, ⁷Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, ⁸Department of General Surgery, The Catholic University of Korea, St. Paul's Hospital, Seoul, ⁹Department of Surgery, International St. Mary's Hospital, Catholic Kwandong University College of Medicine, Incheon, ¹⁰Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, ¹¹Department of Surgery, Yeungnam University Medical Center, ¹²Department of Surgery, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, ¹³Department of Surgery, Chungnam National University Hospital, Daejeon, ¹⁴Department of Surgery, Dongtan Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University, Hwaseong, ¹⁵Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, ¹⁶Department of Surgery, Hanyang University College of Medicine, Seoul, ¹⁷Department of Surgery, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, ¹⁸Department of Surgery, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, ¹⁹Department of Trauma Surgery, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, ²⁰Department of Surgery, Samsung Medical Center, Seoul, ²¹Division of Acute Care Surgery, Department of Surgery, Ajou University Hospital, Suwon, ²²Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, ²³Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, ²⁴Department of Surgery, Inje University Ilsan Paik Hospital, ²⁵Department of Surgery, National Cancer Center, Goyang, ²⁶Division of Acute Care Surgery, Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ²⁷Department of Surgery, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, ²⁸Division of Medical Statistics, Medical Research Collaborating Center, Seoul National University Hospital, ²⁹Department of Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Received Mar 14, 2019; Revised Apr 3, 2019; Accepted Apr 4, 2019

Correspondence to Hyuk-Joon Lee  <https://orcid.org/0000-0002-9530-647X>

Department of Surgery and Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine; Division of Gastrointestinal Surgery, Seoul National University Hospital; and Gastric Cancer Center, Seoul National University Cancer Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
 Tel: +82-2-2072-1957, Fax: +82-2-766-3975, E-mail: appe98@snu.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/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Purpose: Nutritional therapy (NT), such as enteral nutrition (EN) or parenteral nutrition (PN), is essential for the malnourished patients. Although the complications related to NT has been well described, multicenter data on symptoms in the patients with receiving NT during hospitalization are still lacking.

Methods: Nutrition support team (NST) consultations, on which NT-related complications were described, were collected retrospectively for one year. The inclusion criteria were patients who were (1) older than 18 years, (2) hospitalized, and (3) receiving EN or PN at the time of NST consultation. The patients' demographics (age, sex, body mass index [BMI]), type of NT and type of complication were collected. To compare the severity of each complication, the intensive care unit (ICU) admission, hospital stay, and type of discharge were also collected.

Results: A total of 14,600 NT-related complications were collected from 13,418 cases from 27 hospitals in Korea. The mean age and BMI were 65.4 years and 21.8 kg/m². The complications according to the type of NT, calorie deficiency (32.4%, n=1,229) and diarrhea (21.6%, n=820) were most common in EN. Similarly, calorie deficiency (56.8%, n=4,030) and GI problem except for diarrhea (8.6%, n=611) were most common in PN. Regarding the clinical outcomes, 18.7% (n=2,158) finally expired, 58.1% (n=7,027) were admitted to ICU, and the mean hospital days after NT-related complication were 31.3 days. Volume overload (odds ratio [OR]=3.48) and renal abnormality (OR=2.50) were closely associated with hospital death; hyperammonemia (OR=3.09) and renal abnormality (OR=2.77) were associated with ICU admission; "micronutrient and vitamin deficiency" (geometric mean [GM]=2.23) and volume overload (GM=1.61) were associated with a longer hospital stay.

Conclusion: NT may induce or be associated with several complications, and some of them may seriously affect the patient's outcome. NST personnel in each hospital should be aware of each problem during nutritional support.

Key Words: Nutrition therapy, Parenteral nutrition, Enteral nutrition, Complications, Multicenter study

서 론

병원 입원 환자에서의 영양불량(malnutrition) 유병률은 20%~50% 정도로 알려져 있으며,¹⁻³ 이들 중 75%는 입원 1주일 이내에 추가적인 체중 감소를 경험한다.^{2,3} 영양불량은 질병 치료 지연, 감염률, 사망률(mortality), 재원기간 증가 및 의료비용 상승 등의 위험 요인으로,³⁻⁵ 이에 미국정맥경장영양학회(The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)와 유럽정맥경장영양학회(The European Society for Clinical and Nutrition and Metabolism, ESPEN)에서는 영양불량 환자에게 영양집중지원팀(nutrition support team, NST)을 통하여 경장영양(enteral nutrition, EN) 또는 정맥영양(parenteral nutrition, PN)을 포함한 영양치료(nutritional therapy, NT)를 시행할 것을 권고하고 있다.^{6,7}

영양불량 환자에게 NST를 통한 NT의 효과는 이미 많은 선행 연구를 통해 입증되어 왔지만,^{3,4,8} NT로 인해 직·간접적으로 발생할 수 있는 영양지원 관련 합병증이 다양하기 때문에^{6,7,9} 이에 대한 신속한 발견과 치료가 필요하다.⁹ EN을 시행하는 경우 흔히 발생할 수 있는 합병증으로 설사(diarrhea), 소화기계 장애(gastrointestinal problem), 흡인(aspiration), 관 막힘(tube blockage) 등이 있고,^{6,7} PN의 경우 혈당조절 장애(glucose abnormality), 전해질 불균형(electrolyte abnormality), 간기능 이상(liver abnormality), 카테터 관련 합병증(catheter related

complication) 등이 발생할 수 있다.^{6,7} Agudelo 등⁹이 419명의 중환자를 대상으로 NT의 합병증 빈도를 확인한 선행 연구에서는 EN을 적용하는 경우 많은 양의 위 잔여량(high gastric residual volume)이 가장 흔한 영양지원 관련 합병증으로 나타났고, 설사, 경장영양 튜브 관련 문제(feeding tube related complication) 등의 합병증 발생 빈도가 높았다고 보고한 바 있다. 한편 PN의 경우 저인산혈증(hypophosphatemia) 발생 빈도가 가장 높았으며, 카테터 감염(catheter infection) 등이 발생했다고 보고하였다.⁹

이와 같이 EN 또는 PN을 이용한 NT에서 발생할 수 있는 영양지원 관련 합병증은 다양하며 가이드라인 및 선행 연구를 통해 자세히 분류되어 있으나, 대부분의 선행 연구가 특정 질병군이나 특정 환자에 한하여 진행된 연구 결과로 NT를 시행하는 병원 입원 환자의 영양지원 관련 합병증 발생 빈도에 대한 총체적인 연구 결과는 아직까지 미미한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 국내 다양한 병원에서 NST를 통해 이루어지고 있는 NT에 대한 영양지원 관련 합병증 발생 빈도를 파악하여 추후 병원 입원 환자의 NT의 질 향상 및 영양지원 관련 합병증 예방을 위한 실효성 있는 중재의 토대를 마련하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2016년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지 NST가 구성되어 있는 상급종합병원과 종합병원에 입원한 18세 이상 성인 환자 총 13,418건을 대상으로 NST 의뢰를 통해 EN 또는 PN으로 NT를 받는 중 발생한 영양지원 관련 합병증을 조사 및 분석하였다.

본 연구를 수행하기 전 연구에 참여하는 모든 기관에서 임상시험윤리위원회의 승인을 받았으며, 본 연구는 의무기록을 이용한 다기관 후향적 연구로 연구 대상자에 대한 동의서는 면제되었다 (주관 연구기관: 서울대학교병원 IRB No. H-1708-170-883).

2. 연구 내용 및 방법

본 연구는 2017년 9월, 한국정맥경장영양학회(The Korean Society for Parenteral and Enteral Nutrition, KSPEN) 홈페이지를 통해 연구 참여 기관 모집 공지를 하였고, 총 31개 기관이 선정되었다. 이후 각 기관별 IRB 준비 및 신청 과정에서 4개 기관이 철회하여 최종적으로 27개 기관(서울지역[10개]: 강남세브란스병원, 강동경희대학교병원, 삼성서울병원, 인제대학교 상계백병원, 서울대학교병원, 서울아산병원, 가톨릭대학교 성바오로병원, 순천향대학교 서울병원, 원자력병원, 한양대학교병원/경기, 인천 지역[10개]: 가천대 길병원, 국립암센터,

분당서울대학교병원, 아주대학교병원, 인하대학교병원, 가톨릭대학교 인천성모병원, 인제대학교 일산백병원, 한림대학교동탄성심병원, 한림대학교성심병원, 가톨릭관동대학교 국제성모병원/그 외 지역[7개]: 가톨릭대학교 대전성모병원, 계명대학교 동산의료원, 양산부산대학교병원, 영남대학교병원, 전북대학교병원, 충남대학교병원, 충북대학교병원)이 참여하였다.

본 연구는 NST 의뢰를 통해 EN 또는 PN으로 NT를 받는 환자 중 이들에게 발생한 영양지원 관련 합병증 및 임상적 특성, 임상 경과를 전자의무기록(electronic medical records)을 후향적으로 검토하여 자료 수집하였다. 임상적 특성으로는 나이, 성별, 키, 체중, 체질량지수(body mass index, BMI), 영양 지원 종류(EN, PN, EN + PN)를 포함하였고, 임상 경과로는 재원기간, 중환자실 입실 여부, 퇴원 형태를 포함하였다. NT를 받는 중 발생한 영양지원 관련 합병증은 ASPEN과 ESPEN에서 제시한 합병증을 기초로 총 18가지로 분류하여 조사하였고, 각 합병증에 대한 정의는 Table 1과 같다.

3. 자료분석 방법

연속형 변수는 평균±표준편차로, 범주형 변수는 빈도와 백분율로 요약하였다. 연구 대상자의 임상적 특성(영양지원 종류, BMI, 나이, 성별)에 따른 영양지원 관련 합병증 발생은 로지스틱 회귀분석을 수행하되, 한 대상자가 두 번 이상의 NT를 받고 동일한 합병증을 두 번 이상 경험할 수 있는 군집자료임을 고려

Table 1. Definition of nutritional therapy related complications

Group	Classification	Definition
Metabolic imbalance related complication	Calorie deficiency	Unexpected, persistent, or serious weight loss
	Calorie overload	Unexpected, persistent, or serious weight gain
	Volume deficiency	Unexpected, persistent, or serious water depletion
	Volume overload	Unexpected, persistent, or serious water excess
	Glucose abnormality	Clinically meaningful hyper or hypoglycemia
	Hypertriglyceridemia	Clinically meaningful increase of triglycerides level
	Hyperammonemia	Clinically meaningful increase of ammonia level
Delivery related complication	Aspiration	Suspicious or confirmed aspiration pneumonia
	Diarrhea	Watery stool or frequent defecation
	Gastrointestinal problems	Nausea, vomiting, abdominal pain, constipation (except diarrhea)
Metabolic side effect related complication	Electrolyte abnormality	Clinically meaningful abnormal serum level of Na, P, Ca, Mg, etc.
	Liver abnormality	Clinically meaningful increase of glutamate oxaloacetate transaminase/glutamate pyruvate transaminase, bilirubin level
	Renal abnormality	Clinically meaningful increase of creatinine, azotemia, acute kidney injury
Enteral nutrition/parenteral nutrition specific complication	Micronutrient and vitamin deficiency	Clinically meaningful decrease of vitamin, Cu, Zn, Se, etc.
	Catheter infection	Suspicious or confirmed catheter infection (parenteral nutrition)
	Other catheter related complication	Clinically meaningful complication except catheter infection (parenteral nutrition)
Miscellaneous	Feeding tube related complication	Suspicious or confirmed tube problems (enteral nutrition)
	Miscellaneous	All other complications

하여 일반화 추정 방정식¹⁰을 이용하였다. 또한 영양지원 관련 합병증 18가지 중 연구 대상자의 임상적 특성에 따라 각각의 합병증 발생 빈도를 분류했을 때 빈도가 적어 통계적 분석이 어려운 9가지 합병증(수분 과다[volume overload], 암모니아 상승, 미량원소 및 비타민 결핍[micronutrient and vitamin deficiency], 경장영양 튜브 관련 문제, 수분 부족, 중성지방 상승, 카테터 감염, 그 외 카테터 관련 문제, 기타)은 기타 (miscellaneous)로 묶어 분석을 진행하였다. 각 합병증 발생에 따른 임상 경과(NST 의뢰일부터 퇴원 시점까지의 재원기간, 퇴원 형태, 중환자실 입실 여부) 예후 분석은 군집자료임을 고려하여 일반화 추정 방정식을 이용하되, 임상 경과 데이터 형태에 따라 연속형 자료는 identity 연결 함수, 이분형 자료는 로지스틱 연결 함수를 이용하였다. 단, NST 의뢰일로부터 퇴원 시점까지의 재원기간은 정규분포로 근사되도록 재원기간을 로그 변환하여 분석하였고, 각 영양지원 관련 합병증과 임상경과의 관련성 지표는 forest plot으로 제시하였다.

본 연구를 통해 수집된 자료는 SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 사용하여 분석하였고, P값이

0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 일반적인 특성

본 연구 대상자(n=13,418)의 일반적인 특성은 Table 2와 같다. 성별은 남자가 8,145건(60.7%), 나이는 평균 65.4±15.8세로 나타났다. 체중은 평균 58.1±13.2 kg이고, BMI는 평균 21.8±4.2 kg/m²이며, 연구 대상자의 20.9%가 BMI 18.5 kg/m² 미만으로 심한 저체중에 속하였고, BMI 25 kg/m² 이상의 비만 환자는 21.0%로 확인되었다. 영양지원 종류는 EN이 3,798건(28.3%), PN이 7,093건(52.9%), EN과 PN을 병행하는 경우가 2,527건(18.8%)으로 확인되었다. 임상 경과는 중환자실 총 재원기간이 평균 19.5±67.9일이었고, 총 재원기간은 53.4±125.2

Table 2. General characteristics of the participants (n=13,418)

Characteristic	Value
Sex	
Male	8,145 (60.7)
Female	5,273 (39.3)
Age (y)	65.4±15.8
< 60	4,333 (32.3)
60~69	2,806 (20.9)
70~79	3,601 (26.8)
80~89	2,569 (19.1)
≥90	109 (0.8)
Height (cm)	162.8±9.3
Body weight (kg)	58.1±13.2
BMI (kg/m ²)	21.8±4.2
< 18.5	2,803 (20.9)
≥ 18.5, < 25	7,797 (58.1)
≥ 25	2,818 (21.0)
Type of nutrition support	
EN	3,798 (28.3)
PN	7,093 (52.9)
EN+PN	2,527 (18.8)
LOS of ICU (d)	19.5±67.9
LOS (d)	53.4±125.2
< 30	5,709 (42.5)
30~59	3,964 (29.5)
60~89	1,793 (13.4)
≥ 90	1,952 (14.5)

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation. BMI = body mass index; EN = enteral nutrition; PN = parenteral nutrition; LOS = length of stay; ICU = intensive care unit.

Table 3. Detection rate of nutritional therapy related complications according to institute

Institute	No. of NST consult with NT-Cx	No. of patients with NT-Cx	No. of bed (adult only)	No. of NT-Cx/No. of bed	Mean±SD ^a
1	2,030	1,020	859	2.36	0.66±0.62
2	1,479	1,256	778	1.90	
3	1,029	849	625	1.65	
4	885	885	631	1.40	
5	822	537	618	1.33	
6	1,340	854	1,016	1.32	
7	350	311	312	1.12	
8	1,023	979	1,300	0.79	
9	1,531	1,302	2,400	0.64	
10	654	402	1,033	0.63	
11	762	707	1,373	0.55	
12	369	349	824	0.45	
13	308	283	698	0.44	
14	253	253	581	0.44	
15	213	117	490	0.43	
16	336	336	1,038	0.32	
17	243	243	784	0.31	
18	230	194	752	0.31	
19	128	86	557	0.23	
20	241	204	1,253	0.19	
21 ^b	241	168	1,286	0.19	
22	108	108	583	0.19	
23	100	100	717	0.14	
24	127	115	933	0.14	
25	64	63	637	0.10	
26 ^b	150	150	1,775	0.08	
27	31	31	752	0.04	

No. = number; NST = nutrition support team; NT-Cx = nutritional therapy related complications.

^aMean of No. of NT-Cx/No. of bed; ^bPartially data collected.

일로 나타났다.

2. 기관별 영양지원 관련 합병증 발생률

데이터 분석에 이용된 총 27개 기관에서의 영양지원 관련 합병증 발생률은 각 기관에 따라 다양하게 나타났다. 성인 환자를 대상으로 한 각 기관의 병상 수는 최소 312병상에서 최대 2,400병상으로 확인되었고, 각 기관별 영양지원 관련 합병증 발생 건수는 최소 31건에서 최대 2,030건이었다. 1개 병상당 영양지원 관련 합병증 발생률을 확인하기 위해 영양지원 관련 합병증 수를 각 기관의 병상 수로 나누어 계산한 결과는 Table 3과 같았

고, 전체 참여 기관의 영양지원 관련 합병증 수는 평균 0.66건/병상이었다.

3. 임상적 특성에 따른 영양지원 관련 합병증 발생 빈도

1) 영양지원 관련 합병증 발생 빈도 전체 분포

EN 또는 PN으로 NT를 받는 환자 중 이들에게 발생한 영양지원 관련 합병증 발생 빈도의 전체 분포는 Fig. 1과 같다. 이 중 칼로리 부족(calorie deficiency)이 7,199건(49.3%)으로 가장 많은 빈도를 보였고, 다음으로 소화기계 장애 1,433건(9.8%), 설사 1,360건(9.3%), 전해질 불균형 1,152건(7.9%), 흡인 761건(5.2%), 열량 과부하 697건(4.8%), 간 기능 이상 559건(3.8%), 신장 기능 이상 525건(3.6%), 영양 과부하 444건(3.0%), 미량영양소 및 비타민 결핍 97건(0.7%), 과다영양증 82건(0.6%), 용량 결핍 71건(0.5%), 용량 과부하 54건(0.4%), 용량 과다 50건(0.3%), 용량 결핍 40건(0.3%), 용량 과다 19건(0.1%), 흡인 8건(0.1%), 흡인 49건(0.3%)

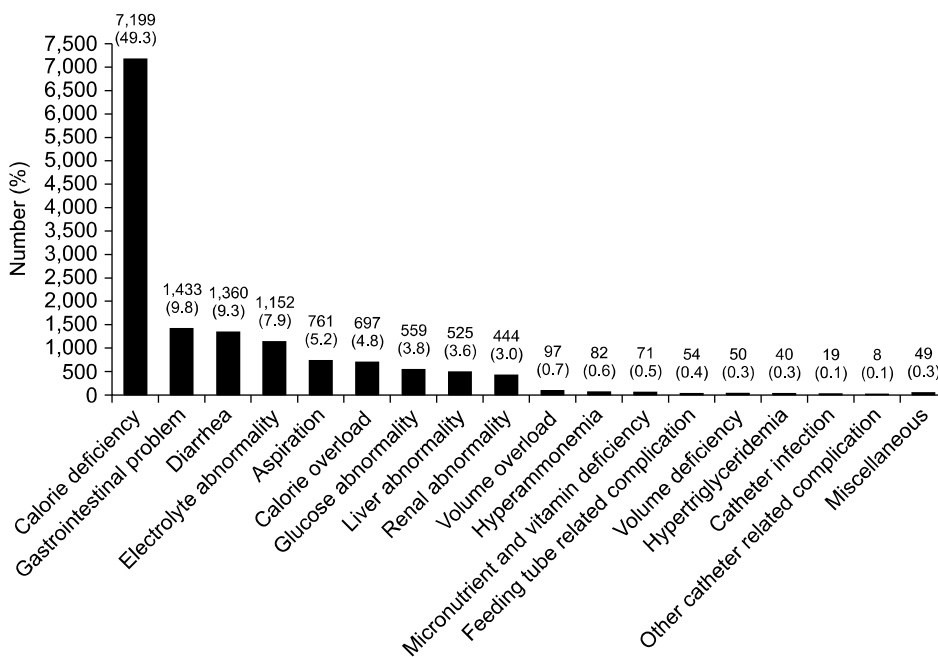


Fig. 1. Distribution of type of nutritional therapy related complications (n=14,600). Number including multiple nutritional therapy related complications.

Table 4. Difference of type of nutritional therapy related complication according to nutritional type

Nutritional therapy related complications	Overall (n=13,418)	EN (n=3,798)	PN (n=7,093)	EN+PN (n=2,527)	P-value
Calorie deficiency	6,799 (50.7)	1,229 (32.4)	4,030 (56.8)	1,540 (60.9)	<0.001
Diarrhea	1,179 (8.8)	820 (21.6)	165 (2.3)	194 (7.7)	<0.001
Gastrointestinal problem	1,164 (8.7)	407 (10.7)	611 (8.6)	146 (5.8)	<0.001
Electrolyte abnormality	1,065 (7.9)	368 (9.7)	582 (8.2)	115 (4.6)	<0.001
Aspiration	724 (5.4)	327 (8.6)	249 (3.5)	148 (5.9)	<0.001
Calorie overload	668 (5.0)	101 (2.7)	386 (5.4)	181 (7.2)	<0.001
Glucose abnormality	519 (3.9)	209 (5.5)	266 (3.8)	44 (1.7)	<0.001
Liver abnormality	494 (3.7)	73 (1.9)	360 (5.1)	61 (2.4)	<0.001
Renal abnormality	419 (3.1)	145 (3.8)	239 (3.4)	35 (1.4)	<0.001
Miscellaneous ^a	387 (2.9)	119 (3.1)	205 (2.9)	63 (2.5)	0.321

Values are presented as number (%).

EN = enteral nutrition; PN = parenteral nutrition.

^aIncluding volume overload, hyperammonemia, micronutrient and vitamin deficiency, volume deficiency, feeding tube related complication, hypertriglyceridemia, catheter infection, other catheter related complication and miscellaneous.

건(5.2%), 칼로리 과다(calorie overload) 697건(4.8%) 등의 순으로 나타났다.

2) 영양지원 종류에 따른 합병증의 발생 빈도

영양지원 종류(EN, PN, EN + PN)에 따른 합병증 발생 빈도를 확인했을 때, EN을 받는 환자에서 빈번하게 발생하는 영양지원 관련 합병증은 1) 칼로리 부족, 2) 설사, 3) 소화기계 장애, 4) 전해질 불균형, 5) 흡인 등의 순을 보였다. PN을 받는 환자에서는 1) 칼로리 부족, 2) 소화기계 장애, 3) 전해질 불균형, 4) 칼로리 과다 등의 순으로 확인되었다(Table 4).

3) 체질량지수에 따른 합병증 발생 빈도

연구 대상자를 저체중군(BMI: <18.5 kg/m²), 정상군(BMI: ≥18.5, <25 kg/m²), 비만군(BMI: ≥25 kg/m²)으로 분류하여 BMI에 따른 영양지원 관련 합병증 발생 빈도를 확인하였다. 그 결과, 저체중군에서 소화기계 장애, 흡인 발생률이 다른 군에 비해 높았다. 한편, 비만군에서는 칼로리 부족, 혈당 조절 장애, 간기능 이상 발생 빈도가 통계적으로 유의하게 높은 것으로 확인되었다(Table 5).

4) 성별에 따른 합병증 발생 빈도

성별에 따른 영양지원 관련 합병증 빈도는 Table 6과 같다. 남성이 여성에 비해 칼로리 부족 발생 빈도가 높았다(51.7% vs.

Table 5. Difference of type of nutritional therapy related complication according to BMI

Nutritional therapy related complication	Overall (n=13,418)	Group 1 (n=2,803)	Group 2 (n=7,797)	Group 3 (n=2,818)	P-value
Calorie deficiency	6,799 (50.7)	1,349 (48.1)	3,981 (51.1)	1,469 (52.1)	0.010
Diarrhea	1,179 (8.8)	251 (9.0)	729 (9.3)	199 (7.1)	<0.001
Gastrointestinal problem	1,164 (8.7)	311 (11.1)	644 (8.3)	209 (7.4)	<0.001
Electrolyte abnormality	1,065 (7.9)	239 (8.5)	620 (8.0)	206 (7.3)	0.263
Aspiration	724 (5.4)	203 (7.2)	412 (5.3)	109 (3.9)	<0.001
Calorie overload	668 (5.0)	130 (4.6)	376 (4.8)	162 (5.7)	0.123
Glucose abnormality	519 (3.9)	86 (3.1)	299 (3.8)	134 (4.8)	0.008
Liver abnormality	494 (3.7)	73 (2.6)	297 (3.8)	124 (4.4)	<0.001
Renal abnormality	419 (3.1)	78 (2.8)	234 (3.0)	107 (3.8)	0.120
Miscellaneous ^a	387 (2.9)	83 (3.0)	205 (2.6)	99 (3.5)	0.080

Values are presented as number (%).

Group 1 = BMI < 18.5 kg/m²; Group 2 = BMI ≥ 18.5, < 25 kg/m²; Group 3 = BMI > 25 kg/m².

BMI = body mass index.

^aIncluding volume overload, hyperammonemia, micronutrient and vitamin deficiency, volume deficiency, feeding tube related complication, hypertriglyceridemia, catheter infection, other catheter related complication, and miscellaneous.

Table 6. Difference of type of nutritional therapy related complication according to sex

Nutritional therapy related complication	Overall (n=13,418)	Male (n=8,145)	Female (n=5,273)	P-value
Calorie deficiency	6,799 (50.7)	4,208 (51.7)	2,591 (49.1)	0.007
Diarrhea	1,179 (8.8)	716 (8.8)	463 (8.8)	0.984
Gastrointestinal problem	1,164 (8.7)	715 (8.8)	449 (8.5)	0.598
Electrolyte abnormality	1,065 (7.9)	619 (7.6)	446 (8.5)	0.085
Aspiration	724 (5.4)	455 (5.6)	269 (5.1)	0.274
Calorie overload	668 (5.0)	346 (4.2)	322 (6.1)	<0.001
Glucose abnormality	519 (3.9)	316 (3.9)	203 (3.8)	0.934
Liver abnormality	494 (3.7)	310 (3.8)	184 (3.5)	0.342
Renal abnormality	419 (3.1)	243 (3.0)	176 (3.3)	0.277
Miscellaneous ^a	387 (2.9)	217 (2.7)	170 (3.2)	0.069

Values are presented as number (%).

^aIncluding volume overload, hyperammonemia, micronutrient and vitamin deficiency, volume deficiency, feeding tube related complication, hypertriglyceridemia, catheter infection, other catheter related complication, and miscellaneous.

49.1%, P=0.007). 반면, 여성이 남성에 비해 칼로리 과다 발생 빈도가 높은 것으로 확인되었으며(6.1% vs. 4.2%, P<0.001), 그 외 다른 합병증은 성별에 따라 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

5) 나이에 따른 합병증 발생 빈도

65세를 기준으로 65세 미만군과 65세 이상군, 두 군으로 나누고 나이에 따른 영양지원 관련 합병증 발생 빈도를 확인하였다. 그 결과, 65세 미만군에서 칼로리 부족, 소화기계 장애, 간기능 이상 발생 빈도가 높았고, 65세 이상군에서는 설사, 전해질 불균형, 흡인, 혈당조절 장애, 신기능 이상(renal abnormality) 발생 빈도가 통계적으로 유의하게 높았다(Table 7).

4. 각 합병증 발생에 따른 임상 경과(예후 분석)

EN 또는 PN으로 NT를 받는 환자의 임상 경과로는 NST 의뢰 후 재원기간, 중환자실 입실 여부, 퇴원형태를 확인하였다. 그 결과 NST 의뢰일부터 퇴원 시점까지의 재원기간은 평균 31.3±46.2일이었고, 이들 중 사망 환자는 2,158명(18.7%), 퇴원 환자는 9,373명(81.3%)으로 확인되었다. NST 의뢰 후 중환자실 입실 환자는 7,027명(58.1%)이었으며 이들의 중환자실 재원기간은 평균 21.0±36.1일로 확인되었다(Table 8).

영양지원 관련 합병증 중 재원기간에 영향을 주는 요인으로 미량원소 및 비타민 결핍(geometric mean [GM], 2.23; 95% confidence interval [CI], 1.67~2.97)이 가장 큰 영향을 미치는 것으로 확인되었고, 다음으로 수분 과다(GM, 1.61; 95% CI, 1.01~2.55), 설사(GM, 1.51; 95% CI, 1.39~1.65), 신기능 이상(GM, 1.43; 95% CI, 1.19~1.71), 혈당조절 장애(GM, 1.39; 95% CI, 1.19~1.71), 전해질 불균형(GM, 1.37; 95% CI, 1.24~

1.51), 소화기계 장애(GM, 1.23; 95% CI, 1.13~1.33), 간기능 이상(GM, 1.21; 95% CI, 1.06~1.36) 등이 있었다(Fig. 2).

영양지원 관련 합병증 중 중환자실 입실여부에 영향을 미치는 요인으로는 암모니아 상승(odds ratio [OR], 3.09; 95% CI, 1.77~5.40)이 가장 주요한 요인으로 확인되었고, 다음으로 신기능 이상(OR, 2.77; 95% CI, 2.15~3.57), 혈당조절 장애(OR, 2.64; 95% CI, 2.11~3.30), 칼로리 부족(OR, 1.47; 95% CI, 1.36~1.60), 전해질 불균형(OR, 1.40; 95% CI, 1.20~1.63)등으로 나타났다(Fig. 3).

퇴원 형태 중 사망과 관련된 영양지원 관련 합병증은 수분 과다(OR, 3.48; 95% CI, 1.86~6.50)가 가장 주요한 요인으로 확인되었고, 다음으로 신기능 이상(OR, 2.50; 95% CI, 1.96~3.18), 암모니아 상승(OR, 2.19; 95% CI, 1.28~3.76), 간기능 이상(OR, 1.72; 95% CI, 1.36~2.17), 전해질 불균형(OR, 1.51; 95% CI, 1.28~1.79) 등으로 확인되었다(Fig. 4).

Table 8. Clinical outcome of the participants (n=13,418)

Clinical outcome	Value
Length of hospital stay (after NT-Cx) (d)	31.3±46.2
ICU admission (after NT-Cx) ^a	
Yes	7,027 (58.1)
No	5,068 (41.9)
LOS of ICU (after NT-Cx) (d)	21.0±36.1
Type of discharge ^a	
Death	2,158 (18.7)
Survival	9,373 (81.3)

Values are presented as mean±standard deviation or number (%). NT-Cx = nutritional therapy related complication; ICU = intensive care unit; LOS = length of stay.

^aThere is a difference from total number due to missing data.

Table 7. Difference of type of nutritional therapy related complication according to age

Nutritional therapy related complications	Overall (n=13,418)	Age < 65 (n=5,777)	Age ≥ 65 (n=7,641)	P-value
Calorie deficiency	6,799 (50.7)	3,078 (53.3)	3,721 (48.7)	<0.001
Diarrhea	1,179 (8.8)	421 (7.3)	758 (9.9)	<0.001
Gastrointestinal problem	1,164 (8.7)	598 (10.4)	566 (7.4)	<0.001
Electrolyte abnormality	1,065 (7.9)	423 (7.3)	642 (8.4)	<0.001
Aspiration	724 (5.4)	236 (4.1)	488 (6.4)	<0.001
Calorie overload	668 (5.0)	296 (5.1)	372 (4.9)	0.503
Glucose abnormality	519 (3.9)	189 (3.3)	330 (4.3)	0.003
Liver abnormality	494 (3.7)	257 (4.4)	237 (3.1)	<0.001
Renal abnormality	419 (3.1)	105 (1.8)	314 (4.1)	<0.001
Miscellaneous ^a	387 (2.9)	174 (3.0)	213 (2.8)	0.455

Values are presented as number (%).

^aIncluding volume overload, hyperammonemia, micronutrient and vitamin deficiency, volume deficiency, feeding tube related complication, hypertriglyceridemia, catheter infection, other catheter related complication, and miscellaneous.

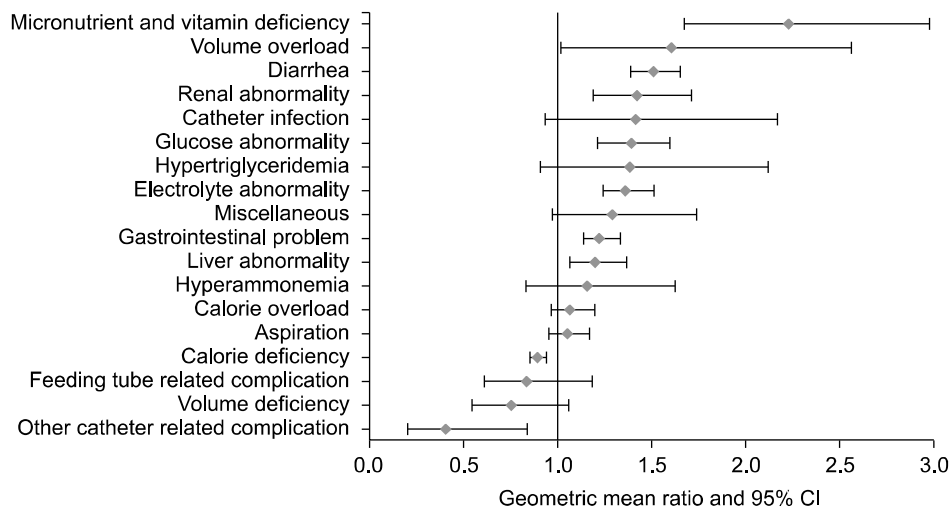


Fig. 2. Risk of longer hospital stay according to type of nutritional therapy related complications.

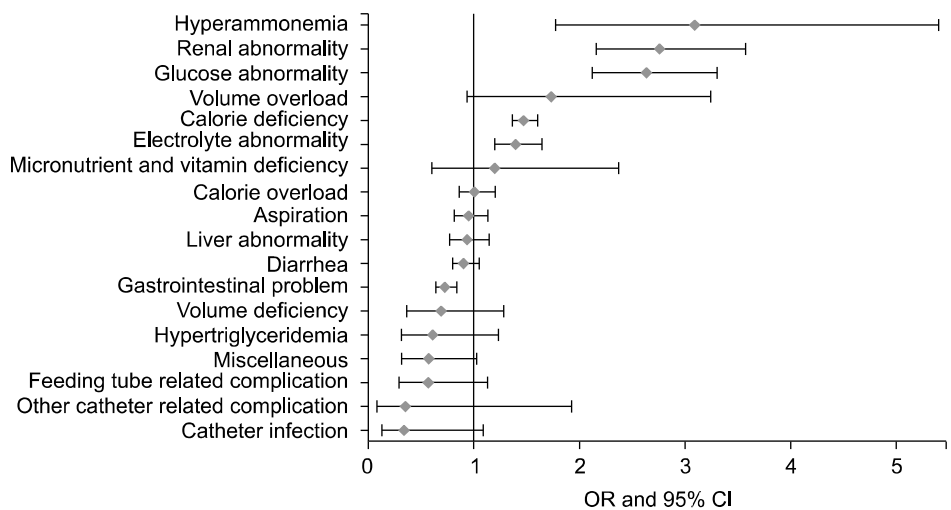


Fig. 3. Risk of intensive care unit admission according to type of nutritional therapy related complications.

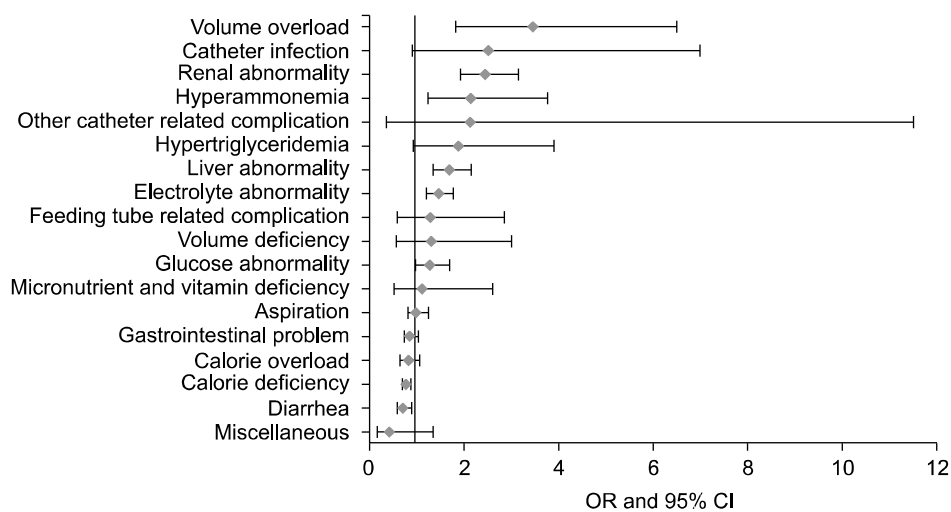


Fig. 4. Risk of hospital death according to nutritional therapy related complications.

고찰

본 연구는 국내 상급종합병원 및 종합병원 27개 기관에서 NST 의뢰를 통해 EN 또는 PN으로 NT를 받는 환자 중 이들에게 발생한 영양지원 관련 합병증을 확인하고자 시행되었다. 본 연구는 2014년 8월 ‘집중영양치료료(therapy by nutrition support team)’ 수가화 적용 후, 영양지원이 필요한 많은 수의 입원 환자가 NST로 의뢰되고 있는 실정에서 NST 의뢰와 관련된 영양지원 관련 합병증을 확인한 국내 최초의 다기관 연구라는 점에서 의의가 있다. 또한 최소 300명상에서 최대 2,400명상에 이르는 전국의 27개 기관이 연구에 참여하였고, 참여 기관 전체가 대학병원(25개) 또는 암 특화병원(2개)으로 공공의료기관의 역할을 하고 있는 기관의 데이터 수집이 이루어졌기 때문에 국내 영양지원 관련 합병증의 대략적인 면모를 확인할 수 있다는 점에서 의의가 있다.

본 연구에서 영양지원 방법(EN, PN, EN+PN)에 따른 합병증 발생 빈도를 비교했을 때, PN을 시행한 경우 영양지원 관련 합병증 발생 빈도가 52.9%로 가장 높았다. 특히, 칼로리 부족은 전체 영양지원 관련 합병증 중 가장 높은 비중(50.7%)을 차지하였고, PN을 단독(56.8%)으로 시행하거나 EN을 PN과 병행(60.9%)하는 경우 칼로리 부족 발생 빈도가 더 높은 것으로 확인되었다. 이러한 결과는 PN 적용 시 영양지원 관련 합병증 중 발생 빈도가 비교적 낮았던 간기능 이상(5.1%) 혹은 신기능 이상(3.4%) 등으로 인해 칼로리 증량에 제한이 있어 비롯된 결과로 생각한다. 또한 말초정맥관을 이용한 PN 적용 시 삼투압의 제한으로 충분한 칼로리를 공급하는 데 어려움이 있어 이러한 사실이 반영된 결과로 예상된다.^{6,7} 하지만, 본 연구 결과는 PN의 공급 경로(말초정맥관 또는 중심정맥관)에 대한 세부적인 자료 수집 없이 PN 공급 여부만을 확인하여 분석된 결과이기 때문에 추후 PN 공급 경로를 포함한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

한편, EN을 시행하는 경우 영양지원 관련 합병증으로 설사의 발생 빈도가 21.6%로 높았는데, ASPEN에 의하면 설사는 EN의 가장 흔한 합병증 중 하나로 EN을 시행하는 환자의 특성에 따라 2%~95%의 범위에서 발생 가능하다고 보고한 바 있다.⁶ 이처럼 EN을 시행하는 환자들에게 발생하는 설사는 전해질 불균형, 칼로리 증가의 어려움, 영양지원 중단 등으로까지 이어질 수 있어^{6,7} 의료인들은 영양지원으로 인해 발생하는 설사를 예방하고 해결하기 위한 노력이 필요할 것으로 생각한다.

연구 결과, BMI에 따라 영양지원 관련 합병증 발생 빈도에 차이를 보였는데 그 중 흡인은 다른 군에 비해 저체중군에서 발생 빈도가 높았다. van der Maarel-Wierink 등¹¹의 체계적인 문헌

고찰(systematic review)에 따르면 영양불량이 흡인의 위험 요인 중 하나로 확인되었고, Ottosson 등¹²의 연구에서도 체중 감소가 많고, 평균 BMI가 낮은 군(-10.9%, 23.1 kg/m²)이 비만군(≥ 25 kg/m²)에 비해 흡인 발생률이 높았다고 보고한 바 있다. 이와 같이 BMI가 18.5 kg/m² 미만의 심한 저체중 환자의 경우 흡인과 같은 영양지원 관련 합병증뿐만 아니라, 감염 및 각종 질병 관련 합병증 발생에도 취약한 것으로 확인되어^{1,3} 임상에서는 이러한 환자들의 영양상태 개선을 위해 주기적인 영양 평가와 함께 이를 통한 전략적인 영양지원을 제공할 필요가 있을 것이다.

본 연구에서 남성이 여성에 비해 칼로리 부족 발생 빈도가 높은 것으로 확인되었는데(51.7% vs. 49.1%) 이는 남성이 여성에 비해 칼로리 요구량이 높기 때문에 발생한 결과로 생각한다. 또한 임상에서 에너지 요구량 산정을 위해 주로 사용되고 있는 Harris-Benedict 공식¹³의 경우 남성과 여성에 따라 칼로리 측정 공식을 다르게 적용하고 있지만, 필요한 에너지 요구량보다 적은 양의 칼로리가 산정되는 사례가 있을 뿐만 아니라,¹⁴ 이는 서양인을 기준으로 만들어진 공식으로 아시아인에게도 동일한 식을 적용하여 정확한 칼로리를 산정하는 데 한계가 있다. 또한 본 연구는 다기관 연구로 각 기관마다 목표 칼로리(target calorie) 산정에 차이가 있을 수 있고, 각 환자별 칼로리 요구량에 대한 평가가 이루어지지 않았기 때문에 본 연구 결과의 해석 시 이에 대한 고려가 필요할 것으로 보인다.

나이를 기준으로 영양지원 관련 합병증을 비교한 결과, 노인(≥ 65 세)에서 설사, 전해질 불균형, 신기능 저하 등의 발생 빈도가 높았다. Luft 등¹⁵의 연구에 따르면, 65세 이상의 고령 환자일수록 설사 발생 빈도가 높았다고 보고하였고(OR, 1.61; 95% CI, 1.04~2.49), Allison과 Lobo¹⁶의 연구에서도 노인일수록 수분, 전해질 불균형이 심각한 문제로 확인되었다. 이러한 문제는 연령이 증가함에 따라 장, 간, 신장 등의 장기 기능 저하 및 신체 대사 변화로 인해 발생하는 것으로^{17,18} 특히, 노인에서는 노화로 인해 영양불량 발생 위험이 높고 이는 합병증, 재입원, 재원기간, 사망률의 증가로까지 연결될 수 있어 주의가 필요하다.^{3,19} 따라서, 임상에서 의료인들은 노인 환자에게 NT를 시행하는 경우 이들의 영양 상태에 관심을 기울이고, 이와 함께 다양한 영양지원 관련 합병증이 발생할 수 있음을 인지하여 신속한 발견 및 치료를 위한 노력이 필요하겠다.

본 연구에서 EN 또는 PN으로 NT를 받는 환자의 임상 경과를 확인하였을 때, 총 재원기간은 53.4±125.2일로 나타났다. 이는 데이터 수집이 NST 의뢰를 통해 EN 또는 PN으로 NT를 받는 중 영양지원 관련 합병증이 발생한 연구 대상자에 한하여 후향적으로 데이터 수집이 이루어졌기 때문에 중증도가 있는 환자를 대상으로 연구가 진행되었음을 의미한다. NST 의뢰일

부터 퇴원 시점까지의 재원기간은 평균 31.3 ± 46.2 일이었고, 영양지원 관련 합병증 중 미량원소 및 비타민 결핍이 재원기간 증가에 가장 주요한 요인으로 확인되었다(GM, 2.23; 95% CI, 1.67~2.97). Flynn 등²⁰의 연구에 따르면 PN을 시행하고 있는 환자 중 비타민 D가 20 ng/mL보다 낮은 환자에서 재원기간이 길었다고 하였고, O'Leary 등²¹이 노인 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 비타민 B6, B12, 엽산(folate)이 낮을수록 재원기간이 길었다고 보고한 바 있다. 또한, 선행연구를 통해 구리(Cu), 아연(Zn), 셀레늄(Se) 등의 미량원소와 재원기간과의 상관성은 확인할 수 없었으나, 이들은 면역기능 및 항산화 기능 유지(oxidative balance)에 주요한 요소로 수치가 낮은 경우 감염 및 사망률 증가와 관련이 있는 것으로 확인되었다.²²⁻²⁴ 이러한 결과를 바탕으로, NT를 받는 환자들의 미량원소 및 비타민 결핍에 대한 정기적인 모니터링 및 적극적인 보충이 필요할 것으로 생각하며, 추후 입원 환자의 세부적인 미량원소 및 비타민 수치에 따른 임상경과의 차이에 대한 추가적인 연구가 요구된다.

본 연구에서 EN 또는 PN으로 NT를 받는 중 영양지원 관련 합병증이 발생한 환자의 18.7%가 사망하였고, 합병증 중 수분 과다가 사망률의 주요한 요인으로 확인되었다. Tsai 등²⁵이 만성신부전 환자를 대상으로 시행한 연구에서도 수분 과다가 합병증 발병률(morbidity) 및 사망률의 위험 요인(HR, 1.93; 95% CI, 1.01~3.69)으로 확인되어 본 연구 결과(OR, 3.48; 95% CI, 1.86~6.50)는 선행연구를 뒷받침한다.

본 연구는 1년 동안 전국 27개 기관에 입원한 18세 이상 성인 환자 중 NST 의뢰를 통해 NT를 시행하면서 발생한 영양지원 관련 합병증을 분석한 다기관 연구로 각 기관에 따라 NST 의뢰 성향이 달랐다. 일부 기관에서는 EN 또는 PN을 통한 영양지원 시 NST로 100% 의뢰되는 반면, 일부 기관에서는 영양지원 관련 문제가 발생했을 경우에만 NST로 의뢰가 되고 있어 표준화된 자료 수집(standardized data collection)이 어려웠기 때문에 본 연구 결과를 일반화하는 데 제한점이 있다.

결 론

본 연구 결과, NT 시 영양지원 방법, BMI, 성별, 연령 등에 따라 직·간접적으로 발생할 수 있는 영양지원 관련 합병증은 다양한 것으로 나타났고, 영양지원 관련 합병증은 환자들의 임상적 예후(재원기간, 사망률, 중환자실 재원기간)에 부정적인 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 따라서 앞으로 NST 팀에서는 NT를 받는 환자들에게 발생할 수 있는 영양지원 관련 합병증을 인식하여 이를 예방하고, 신속하게 발견 및 치료하기 위한 적극적인 모니터링과 영양 중재가 필요할 것이다.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Korean Society of Parenteral and Enteral Nutrition (KSPEN) at 2017, and statistical analysis was supported by Medical Research Collaboration Center (MRCC) in Seoul National University Hospital (SNUH).

REFERENCES

1. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 2010;102(6):966-71.
2. Edington J, Boorman J, Durrant ER, Perkins A, Giffin CV, James R, et al; The Malnutrition Prevalence Group. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. *Clin Nutr* 2000;19(3):191-5.
3. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003;22(3):235-9.
4. Mitchell H, Porter J. The cost-effectiveness of identifying and treating malnutrition in hospitals: a systematic review. *J Hum Nutr Diet* 2016;29(2):156-64.
5. Wheble GA, Knight WR, Khan OA. Enteral vs total parenteral nutrition following major upper gastrointestinal surgery. *Int J Surg* 2012;10(4):194-7.
6. Muller C, McClave S, Kuhn JM; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. The A.S.P.E.N. adult nutrition support core curriculum. 2nd ed. Silver Spring:American Society for Parenteral and Enteral Nutrition;2012.
7. Sobotka L, Allison SP, Forbes A, Ljungqvist O, Meier RF, Pertkiewicz M, et al.; European Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Basics in clinical nutrition. 4th ed. Prague:Galen;2011.
8. Seol E, Suh YS, Ju DL, Bae HJ, Lee HJ. Characteristics and clinical course of patients who received enteral or parenteral nutrition in tertiary referral hospitals in Korea. *J Clin Nutr* 2016;8(2):58-65.
9. Agudelo GM, Giraldo NA, Aguilar N, Barbosa J, Castaño E, Gamboa S, et al. Incidence of nutritional support complications in critical patients: multicenter study. *Nutr Hosp* 2011;26(3):537-45.
10. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, Forrester JE. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol* 2003;157(4):364-75.
11. van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, Schols JM, de Baat C. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *J Am Med Dir*

- Assoc 2011;12(5):344-54.
12. Ottosson S, Lindblom U, Wahlberg P, Nilsson P, Kjellén E, Zackrisson B, et al. Weight loss and body mass index in relation to aspiration in patients treated for head and neck cancer: a long-term follow-up. *Support Care Cancer* 2014;22(9):2361-9.
 13. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1918;4(12):370-3.
 14. Compher C, Cato R, Bader J, Kinoshian B. Harris-Benedict equations do not adequately predict energy requirements in elderly hospitalized African Americans. *J Natl Med Assoc* 2004;96(2):209-14.
 15. Luft VC, Beghetto MG, de Mello ED, Polanczyk CA. Role of enteral nutrition in the incidence of diarrhea among hospitalized adult patients. *Nutrition* 2008;24(6):528-35.
 16. Allison SP, Lobo DN. Fluid and electrolytes in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(1):27-33.
 17. Harrington J, Perry IJ, Lutomski J, Fitzgerald AP, Shiely F, McGee H, et al. Living longer and feeling better: healthy lifestyle, self-rated health, obesity and depression in Ireland. *Eur J Public Health* 2010;20(1):91-5.
 18. Liao WC, Li CR, Lin YC, Wang CC, Chen YJ, Yen CH, et al. Healthy behaviors and onset of functional disability in older adults: results of a national longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(2):200-6.
 19. Cerri AP, Bellelli G, Mazzone A, Pittella F, Landi F, Zambon A, et al. Sarcopenia and malnutrition in acutely ill hospitalized elderly: prevalence and outcomes. *Clin Nutr* 2015;34(4):745-51.
 20. Flynn L, Zimmerman LH, McNorton K, Dolman M, Tyburski J, Baylor A, et al. Effects of vitamin D deficiency in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2012;203(3):379-82; discussion 382.
 21. O'Leary F, Flood VM, Petocz P, Allman-Farinelli M, Samman S. B vitamin status, dietary intake and length of stay in a sample of elderly rehabilitation patients. *J Nutr Health Aging* 2011;15(6):485-9.
 22. Linko R, Karlsson S, Pettilä V, Varpula T, Okkonen M, Lund V, et al. Serum zinc in critically ill adult patients with acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55(5):615-21.
 23. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011;342:d1542.
 24. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, Hartog C, Reinhart K, Kokkoris S, et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2013;41(6):1555-64.
 25. Tsai YC, Chiu YW, Tsai JC, Kuo HT, Hung CC, Hwang SJ, et al. Association of fluid overload with cardiovascular morbidity and all-cause mortality in stages 4 and 5 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(1):39-46.