

# Het **metabolisme** van **glutamine** en **arginine**

Gerdien Ligthart-Melis is in Nederland de eerste diëtist die cum laude is gepromoveerd. Haar promotieonderzoek naar het metabolisme van arginine en glutamine was ingewikkeld, onder andere vanwege het isotopenonderzoek. Ze won met het onderzoek een belangrijke Amerikaanse prijs.

Op 10 oktober 2008 promoveerde Gerdien Ligthart-Melis cum laude aan de Vrije Universiteit van Amsterdam met haar onderzoek naar de metabole relatie tussen glutamine en arginine.<sup>1</sup> Over de functie van glutamine en arginine is in de loop der jaren steeds meer bekend geworden (zie kader). Uit dierexperimenteel onderzoek was ook al bekend dat glutamine waarschijnlijk in de darm wordt omgezet in citrulline. Die stof wordt afgegeven aan de bloedbaan, passeert de lever en wordt in de nieren omgezet in arginine. Ligthart heeft als eerste onderzocht of dit ook voor mensen geldt.

Ligthart: “Ik heb mijn onderzoek uitgevoerd bij chirurgische patiënten omdat ik wilde weten hoe de omzetting van glutamine in citrulline en arginine op orgaanniveau bij mensen in elkaar steekt. Het onderzoek vond plaats tijdens grote buikoperaties, omdat dan bloed uit de afvoerende vaten van de darm, lever en nier gesampled kon worden. Tijdens de operaties werden stabiele isotopen van glutamine, citrulline of arginine toegediend zodat de omzetting van glutamine via citrulline in arginine goed in kaart kon worden gebracht.” Ligthart deed dat samen met collega-onderzoeker Marcel van der Poll van het Maastricht UMC.

## Resultaten

Uit het onderzoek kwamen twee belangrijke resultaten naar voren. Ligthart: “Allereerst ontdekten we dat 64 procent van de nieuw aangemaakte plasma-arginine in het lichaam afkomstig is van plasmaglutamine.<sup>2</sup> Ook vonden we dat de darm de voorkeur geeft aan enteraal toegediende glutamine boven intraveneus toegediende glutamine.<sup>3</sup> Deze laatste bevinding leverde ons de prestigieuze Harry M. Vars Award 2007

The metabolic pathway of (alanyl-)glutamine into citrulline and arginine in surgical patients

Gerdien Christiana Ligthart-Melis



M.C. Eschers *Regelmatige Vlakverdeling E94*.  
© 2009 The M.C. Escher Company, Baarn. Alle rechten voorbehouden. [www.mcescher.nl](http://www.mcescher.nl)

van ASPEN op, de belangrijkste prijs op het gebied van metabolisme-onderzoek in Amerika" (zie kader).

De resultaten van het onderzoek vormen de basis voor verder onderzoek naar de metabole consequenties van een interventie met (alanyl-)glutamine. Het effect van een

**Voor diëtisten is het belangrijk te weten dat het nut van glutaminesuppletie al is bewezen.**

klinisch relevante dosis wordt in een vervolgstudie onderzocht met behulp van dezelfde stabiele isotopen. Ligthart: "Voor diëtisten is het belangrijk te weten dat het nut van glutaminesuppletie al is bewezen. In de recente CBO-richtlijn Pre- en postoperatief voeden<sup>4</sup> worden hier ook al aanbevelingen voor gedaan. Deze richtlijn geeft diëtisten veel houvast. De bij de richtlijn betrokken beroepsgroepen (chirurgen en anesthesisten) hebben zich verplicht de richtlijn bij hun achterban te implementeren. Er is ook animo voor; chirurgen zijn gewend met protocollen te werken. In de kliniek is het belangrijk om met alle betrokken disciplines te bekijken welke werkwijzen moeten worden aangepast. Denk aan het nuchterbeleid, goede pijnstilling en het nut van een voedingsopbouwschema na een operatie. De diëtist kan hierin een faciliterende rol spelen. Het belang van goede voeding rondom een operatie en eventueel glutaminesuppletie zal steeds meer bekend worden."

### **De Harry M. Vars Award**

De Harry M. Vars Award is vernoemd naar dr. H.M. Vars voor zijn baanbrekende werk met betrekking tot totale parenterale voeding. De prijs wordt jaarlijks door ASPEN (American Society of Enteral and Parenteral Nutrition) toegekend tijdens de Clinical Nutrition Week voor de beste onderzoekspresentatie. De prijs bestaat uit een geldbedrag en een plaquette.

Er is nog niet te zeggen of behalve glutaminesuppletie ook extra arginine nuttig kan zijn. Ligthart: "Dat is voorlopig nog speculeren. Een van mijn collega-onderzoekers heeft echter al wel ontdekt dat bij mensen die chirurgie in het hoofd-halsgebied ondergingen en argininesuppletie kregen, de overlevingskans op de lange termijn beduidend beter was, vergeleken met hen die geen suppletie hadden gekregen." Zij vervolgt: "Je kunt je voorstellen dat er mensen zijn die geen of onvoldoende citrulline aanmaken, bijvoorbeeld omdat ze een groot deel van hun darmen missen. Dan kan extra arginine nuttig zijn."

### **Het vervolg**

Ligthart begeleidt momenteel een collega bij een vervolgstudie op haar onderzoek. Ze hoopt haar onderzoeksactiviteiten uiteindelijk verder te kunnen uitbreiden. "Het was een hele klus om me de materie van het isotopenonderzoek eigen te maken en de bijbehorende ingewikkelde berekeningen te begrijpen. Het zou jammer zijn als ik die kennis niet verder kon ontwikkelen. Maar uiteraard gaat er aan een nieuw onderzoek een lange weg vooraf. Denk alleen maar aan de financiering en het

**Tijdens het onderzoek heeft Ligthart intensief contact gehad met de patiënten.**

schrijven van een onderzoeksprotocol dat moet worden goedgekeurd door de medisch-ethische commissie."

Ligthart heeft ervaren dat ze de patiëntenzorg nog leuker is gaan vinden. "Tijdens mijn onderzoek had ik intensief contact



*Eind 2008 promoveerde Gerdien Ligthart-Melis (2e van rechts) cum laude op haar proefschrift The metabolic pathway of (alanyl)-glutamine into citrulline and arginine in surgical patients.*

met mijn onderzoekspatiënten. Ik voelde me verantwoordelijk voor ze en keek extra kritisch naar mijn eigen werkwijze.” Een ander opvallend effect is dat chirurgen haar gesprekspartner zijn geworden. “Ik kan nu met hen op hun eigen niveau praten. Inmiddels heb ik een poli voor mensen met een maag-, pancreas- of oesofaguscarcinoom. Direct na de diagnose worden ze naar mij doorverwezen en ik begeleid ze zowel pre- als postoperatief. Misschien is dit werk ooit te combineren met onderzoek.”

*Jeanne van Dommelen*

## Literatuur

1 Ligthart-Melis, G.C. The metabolic pathway of (alanyl-)glutamine into citrulline and arginine in surgical patients. Proefschrift. Amsterdam: Vrije Universiteit mc, 2008.

2 Ligthart-Melis, G.C., Poll, M.C.G. van de, Boelens, P.G., Dejong, C.H.C., Deutz, N.E.P. & Leeuwen, P.A.M. van. Glutamine is an important precursor for de novo synthesis of arginine in humans. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1282-1289. Gratis full text beschikbaar via [www.ajcn.org](http://www.ajcn.org).

3 Ligthart-Melis, G.C., Poll, M.C. van de, Dejong, C.H., Boelens, P.G., Deutz, N.E. & Leeuwen, P.A. van. The route of administration (enteral or parenteral) affects the conversion of isotopically labelled L-(2-15N)glutamine into citrulline and arginine in humans. *J Parenter Enter Nutr* 2007; 31 (5): 343-348. Gratis full text beschikbaar via <http://pen.sagepub.com/>.

4 Richtlijn peri-operatief voedingsbeleid. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2007. Gratis full text beschikbaar via [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl).

5 Richtlijn peri-operatief voedingsbeleid. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2007. Gratis full text beschikbaar via [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl).

## Onderzoek naar glutamine

In de jaren zestig van de vorige eeuw is er veel belangstelling voor glutamine gekomen, waarschijnlijk omdat in die periode complete parenterale voedingen werden ontwikkeld. Glutamine was geen onderdeel van deze voedingen, want het is geen essentieel aminozuur en het is niet stabiel in waterige oplossingen. In de daaropvolgende jaren bleek echter uit klinisch onderzoek dat een lage plasmaconcentratie van glutamine bij patiënten op de intensive care verband hield met een verhoogde sterfte. Ook werd aangetoond dat met glutamine verrijkte intraveneuze voeding de plasmaconcentratie verbeterde en daardoor de overleving. Bovendien werd duidelijk dat toediening van enterale, met glutamine verrijkte voeding het aantal complicaties ten gevolge van infecties deed afnemen.

Inmiddels is ook steeds meer bekend over de manier waarop glutamine het herstel bevordert. Glutamine is een belangrijke brandstof en nucleaire bouwstof voor de cellen van de darm en het immuunsysteem. Onlangs is ook ontdekt dat glutamine de ontstekingsrespons bij ziekte ondersteunt en afremt, de insulinegevoeligheid verbetert en de organen helpt zich te beschermen tegen of te herstellen van de schade ten gevolge van infecties en de daarbij behorende oxidatieve stress. Glutamine reguleert ook de aanmaak van stikstofmonoxide in de cellen van de vaatwand en het immuunsysteem. Stikstofmonoxide wordt gemaakt uit arginine. Stikstofmonoxide op zijn beurt speelt een belangrijke rol bij de doorbloeding van de organen. Arginine is verder belangrijk voor de opbouw van spier- en orgaanmassa en de wondgenezing.