

PRIMJENA GLUTAMINA U DJEČJOJ DOBI

Nikolina Arambašić^{1,2}, Ines Bartulović¹, Darjan Kardum^{1,2}

¹Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek, Josipa Huttlera 4,
HR-31000 Osijek, Hrvatska

²Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Cara Hadrijana 10E,
HR-31000 Osijek, Hrvatska

Autor za dopisivanje: Nikolina Arambašić
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek, Josipa Huttlera 4,
HR-31000 Osijek, Hrvatska
Adresa e-pošte: nikolinaarambasic@yahoo.com

Pregledni članak

Primljeno: 14. rujna 2015. Prihvaćeno: 20. studenoga 2015.

Sažetak

Glutamin je neesencijalna aminokiselina čija endogena sinteza u stresnim i kataboličkim stanjima često nije dovoljna za zadovoljavanje potreba organizma. Budući da glutamin sudjeluje u brojnim procesima poput dijeljenja stanica, sinteze proteina i popravka oštećenih proteina, a ima i protuupalno i imunomodulatorno djelovanje, kliničke studije bavile su se učinkom dodavanja glutamina parenteralnoj ili enteralnoj prehrani na tijek bolesti, trajanje hospitalizacije i konačni ishod u odraslih i pedijatrijskih gastroenteroloških, onkoloških, kirurških, traumatoloških, septičnih i kritično bolesnih pacijenata. Premda su početna istraživanja bila ohrabrujuća, novije studije nisu potvrdile početne rezultate.

Radovi koji se odnose na dječju dob malobrojniji su i uključuju manji broj ispitanika. Oni do sada nisu pokazali negativne pojave vezane uz primjenu glutamina. Zamijećen je povoljan učinak u nedonoščadi i onkoloških pacijenata, dok u većine nije pronađena razlika između skupina ispitanika koje su primale glutaminom obogaćenu parenteralnu ili enteralnu prehranu i kontrolnih skupina koje su bile na standardnoj parenteralnoj ili enteralnoj prehrani.

Ključne riječi: Glutamin - neželjena djelovanja, terapijska upotreba; Nedonoščad, Predškolsko dijete; Dijete

1. Uvod

Glutamin je neesencijalna aminokiselina koje u organizmu ima u obilju (1). Sintetizira se i pohranjuje u većini tkiva, primarno u mišićima. S obzirom na to da se može endogeno sintetizirati, malo je vjerojatno da će se manjak glutamina dogoditi u zdrave osobe. Međutim, u oko jedne trećine pacijenata u jedinicama intenzivnoga liječenja može se izmjeriti niska koncentracija glutamina u plazmi što se smatra dobrim pokazateljem dostupnosti i ukupne koncentracije glutamina u organizmu. (2) Iako se u kataboličkim i stresnim stanjima velike količine te aminokiseline stvaraju i otpuštaju, endogeno stvoreni glutamin često nije dovoljan za povećane potrebe organizma. Stoga se glutamin naziva i uvjetno esencijalnom aminokiselinom (3).

Uloge glutamina u organizmu su brojne. Važan je za

proces dijeljenja stanica s naglaskom na enterocitima, stanicama imunološkoga sustava, retikulocitima i fibroblastima (4,5). Spominje se njegova uloga u moduliranju imunološkoga odgovora te sudjelovanje u produkciji citokina čime ima i protuupalni učinak (6). Također je i prekursor glutationa, važnoga antioksidansa (7). Njegov manjak može inducirati apoptozu epitelnih stanica probavnoga sustava (8). Također se pokazalo da poticanjem ekspresije proteina toplinskoga stresa omogućuje popravak oštećenih proteina (9) te stimulira sintezu proteina. Važan je i za bubrežnu regulaciju acido-bazne ravnoteže (10). Glutamin je aminokiselina koja se u najvećoj količini transplacentarno dostavlja plodu (11), a ima ga i u majčinu mlijeku (12).

Unatrag 20-ak godina brojni se radovi bave pitanjima kakav će učinak primjena glutamina imati na tijek bo-

lesti, trajanje hospitalizacije i konačni ishod u odraslih pacijenata s gastrointestinalnim bolestima, onkoloških pacijenata, kirurških pacijenata, traumatoloških pacijenata, septičnih bolesnika, kritično bolesnih pacijenata, u kojoj dozi ga primijeniti, na koji način i koliko dugo.

Prve studije imale su ohrabrujuće rezultate u smislu smanjenja mortaliteta, pojave infekcija te duljine hospitalizacije i nisu pokazale negativne učinke (13,14). Međutim, novije multicentrične studije provedene na odraslim pacijentima, poput REDOXS studije (*REducing Deaths due to OXidative Stress*) i MetaPlus studije, nisu pokazale korisnost primjene antioksidansa, uključujući i glutamina, u kritično bolesnih pacijenata. One čak ukazuju i na povećan mortalitet u ispitivanih skupina u odnosu na kontrolne (15,16).

Za sada su preporuke da se u hiperkataboličkim i stresnim stanjima u odrasloj dobi glutamin može primijeniti u dozi 0.3-0.5 g/kg/dan pri čemu udio glutamina ne smije prijeći 30% ukupno danih proteina, u trajanju do tri tjedna.

Studije koje su ispitivale učinkovitost primjene glutamina u djece malobrojnije su i provedene su na značajno manjem broju pacijenata. S obzirom na to da na hrvatskom tržištu postoji parenteralni pripravak glutamina, kratki pregled koji slijedi odnosi se primarno na parenteralnu primjenu glutamina u djece.

2. Primjena glutamina u dječjoj dobi

2.1. Nedonoščad

Moguća korisnost primjene glutamina u nedonoščadi nalazi se u spoznajama da je ta aminokiselina važna u procesu brzoga dijeljenja stanica, da stimulira sintezu proteina, modulira imunološki odgovor, ima protuupalno djelovanje te je prekursor antioksidansa glutaciona.

Do sada objavljene studije nisu pokazale da primjena glutamina ima štetan učinak u nedonoščadi. Iako su rezultati na manjem uzorku pokazali da bi primjena glutamina mogla imati povoljan učinak na rast, skratiti potrebu za parenteralnom prehranom, učestalost infekcija te time i smanjiti duljinu hospitalizacije i mortalitet (17,18), objavljeni rezultati studija u koje su uključene veće skupine djece za sada nisu potvrdile povoljan učinak dodavanja glutamina parenteralnoj prehrani (19,20).

Treba napomenuti da neki radovi pokazuju ohrabrujuće rezultate kod enteralne primjene glutamina u prevenciji nekrotizirajućega enterokolitisa ukoliko se primjeni u prvim danima života u nedonoščadi. (21)

2.2. Operacije u području gastrointestinalnoga trakta

Rezultati rada koji je uključivao 80-ero djece u dobi od dvije godine u kojih je izvedena operacija u području gastrointerstinalnoga trakta (41 dijete bilo je u ispitnoj skupini koja je bila na glutaminom obogaćenoj parenteralnoj prehrani, dok je 39-ero djece u kontrolnoj skupini primalo uobičajenu parenteralnu prehranu) nisu pokazali da je u ispitivane skupine došlo do poboljšanja permeabilnosti crijeva kao ni do ravnoteže dušika. Također, nije bilo razlike u trajanju boravka u intenzivnoj jedinici, incidenciji sepse ili mortalitetu. Međutim, nije dokazano niti pojavljivanje štetnih pojava u ispitivanoj skupini (22).

2.3. Onkološki pacijenti

Bolni oralni mukozitis komplikacija je liječenja onkoloških pacijenata zbog koje je često smanjen enteralni unos i povremeno postoji potreba za parenteralnom prehranom. Dok je u više studija dokazan povoljan učinak enteralne primjene glutamina u djece nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica (23,24), tek se jedna bavila djelovanjem parenteralnoga pripravka glutamina na oralni mukozitis (25). Pokazalo se da i parenteralni pripravak može smanjiti incidenciju oralnoga mukozitisa te pojavu vrućice, međutim, nije pronađen utjecaj na duljinu potrebe za parenteralnom prehranom, pojavu odbacivanja presatka ili duljinu hospitalizacije.

2.4. Traume / opekline

U pacijenata s teškim opeklinama može se izmjeriti niska koncentracija glutamina u plazmi zbog povećane potrošnje i nedovoljne endogene produkcije (26) te od toga polazi ideja da će njegova primjena imati povoljan učinak u ozlijeđenih. Iako je *in vitro* studija pokazala da glutamin povoljno utječe na poremećenu baktericidnu funkciju neutrofila u pacijenata s opeklinama (27), kliničke studije koje uključuju djecu nisu dokazale utjecaj, uglavnom enteralne primjene glutamina na potrebu za intenzivnim liječenjem, kao što nije dokazan ni povoljan učinak na ukupno trajanje hospitalizacije ili mortalitet (28-30).

2.5. Sepsa

Uz spoznaju da glutamin ima imunomodulatorno i protuupalno djelovanje, da je važan za brzo dijeljenje stanica imunološkoga sustava te da u stresnim stanjima endogeno stvoreni glutamin ne može zadovoljiti povećane potrebe organizma, opravdano je mišljenje da bi njegova primjena mogla imati povoljan učinak u septične djece. Međutim, dosadašnja klinička istraživanja nisu

uvjerljivo pokazala da će davanje glutamina u septičnom šoku imati povoljan utjecaj na konačni ishod (31).

Zaključak

Primjena glutamina u gastroenteroloških, onkoloških, infektoloških i kritično bolesnih odraslih i pedijatrijskih pacijenata prema studijama objavljenima do unatrag nekoliko godina imala je povoljan ili nikakav učinak, uz izostanak negativnih djelovanja, na duljinu boravka u jedinici intenzivnoga liječenja, učestalost infekcija, trajanje hospitalizacije i mortalitet. Međutim, dvije novije multicentrične nasumične studije nisu potvrdile dosadašnje spoznaje te se bez dodatnih istraživanja ne može preporučiti rutinska primjena glutamina u odraslih i pedijatrijskih pacijenata.

LITERATURA

1. Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(2):190–7.
2. Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg A, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(12):591–7.
3. Coeffier M, Dechelotte P. The role of glutamine in intensive care unit patients: mechanisms of action and clinical outcome. *Nutr Rev.* 2005;63(2):65–9.
4. Neu J. Glutamine in the fetus and critically III low birth weight neonate: metabolism and mechanism of action. *J Nutr.* 2001;131(9 Supl):2585S–9S; rasprava 2590S.
5. Windmueller HG, Spaeth AE. Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats. Quantitative importance of glutamine, glutamate, and aspartate. *J Biol Chem.* 1980;255(1):107–12.
6. Yeh CL, Hsu CS, Yeh SL, Chen WJ. Dietary glutamine supplementation modulates Th1/Th2 cytokine and interleukin-6 expressions in septic mice. *Cytokine.* 2005;31(5), 329–34.
7. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr.* 2004;134(3):489–92.
8. Papaconstantinou HT, Chung DH, Zhang W, i sur. Prevention of mucosal atrophy: role of glutamine and caspases in apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Gastrointest Surg.* 2000;4(4):416–23.
9. Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, i sur. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2005;31(8):1079–86.
10. Parry-Billings M, Evans J, Calder PC, Newsholme EA. Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *The Lancet.* 1990;336(8714):523–5.
11. Battaglia FC, Regnault RH. Placental transport and metabolism of amino acids. *Placenta.* 2001;22(2-3):145–61.
12. Bernt KM, Walker WA. Human milk as a carrier of biochemical messages. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(430):27–41.
13. Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, Schwenkglens M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr.* 2013;32(2):213–23.
14. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med.* 2002;30(9):2022–9.
15. van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, i sur. 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.
16. van Zanten AR. Glutamine and antioxidants: status of their use in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(2):179–86.
17. Li ZH, Wang DH, Dong M. Effect of parenteral glutamine supplementation in premature infants. *Chin Med J (Engl).* 2007;120(2):140–4.
18. Lacey JM, Crouch JB, Benfell K, i sur. The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20(1):74–80.
19. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, i sur. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004;113(5):1209–15.
20. Mohamad Ikram I, Quah BS, Noraida R, Djokomuljanto S, Farris Irfan CY, Van Rostenberghe H. A randomised controlled trial of glutamine-enriched neonatal parenteral nutrition in Malaysia. *Singapore Med J.* 2011;52(5):356–60.
21. El-Shimi MS, Awad HA, Abdelwahed MA, Mohamed MH, Khafagy SM, Saleh G. Enteral L-Arginine and Glutamine Supplementation for Prevention of NEC in Preterm Neonates. *Int J Pediatr.* 2015;2015:856091. doi: 10.1155/2015/856091.
22. Albers MJ, Steyerberg EW, Hazebroek FWJ, i sur. Glutamine supplementation of parenteral nutrition does not improve intestinal permeability, nitrogen balance, or outcome in newborns and infants undergoing digestive-tract surgery: results from a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Surg.* 2005;241(4):599–606.
23. Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer.* 1998;83(7): 1433–9.
24. Aquino VM, Harvey AR, Garvin JH, i sur. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(7),611–6.
25. Kuskonmaz B, Yalcin, Kucukbayrak O, i sur. The effect of glutamine supplementation on hematopoietic stem cell transplant outcome in children: a case-control study. *Pediatr Transplant.* 2008;12(1):47–51.
26. Gore DC, Jahoor F. Deficiency in peripheral glutamine production in pediatric patients with burns. *J Burn Care Rehab.* 2000;21(2):171; rasprava 172-7.
27. Ogle CK, Ogle JD, Mao JX, i sur. Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and pediatric burn patient neutrophils. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1994;18(2):128–33.
28. Chuntrasakul C, Siltham S, Sarasombath S, i sur. Comparison of an immunonutrition formula enriched arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. *J Med Assoc Thai.* 2003;86(6):552–61.
29. Sheridan RL, Prelack K, Yu YM, i sur. Short-term enteral glutamine does not enhance protein accretion in burned children: a stable isotope study. *Surgery.* 2004;135(6):671–8.
30. Yang DL, Xu JF. Effect of dipeptide of glutamine and alanine on severe traumatic brain injury. *Chin J Traumatol.* 2007;10(3):145–9.
31. Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M, Hatzis T. Comparative effects of early randomized immune or nonimmune-enhancing enteral nutrition on cytokine production in children with septic shock. *Intensive Care Medicine.* 2005;31(6):851–8.

USAGE OF GLUTAMINE IN CHILDREN

Nikolina Arambašić^{1,2}, Ines Bartulović¹, Darjan Kardum^{1,2}

¹Departement of Pediatrics, University Hospital Osijek, Josipa Huttlera 4, HR-31000 Osijek, Croatia

²Faculty of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University in Osijek, Cara Hadrijana 10E, HR-31000 Osijek, Croatia

Review

Abstract

Glutamine is a nonessential amino acid whose endogenous synthesis under stress and in catabolic states is often not sufficient to meet the body's needs. Since glutamine plays a role in cell division, protein synthesis and repair of damaged proteins, and also has anti-inflammatory and immunomodulatory effects, clinical studies have addressed the effect that adding glutamine to parenteral or enteral nutrition could have on the course of the disease, duration of hospitalization and mortality in adult and pediatric patients. Although the initial studies were encouraging, recent studies so far have not confirmed these initial results. Studies relating to children's age are less numerous and include smaller number of respondents. These studies have not demonstrated adverse effects of glutamine supplementation and have found a beneficial effect in preterm neonates and patients undergoing chemotherapy. In most studies, however, no difference was found between the patients receiving glutamine-enriched parenteral or enteral feeding, and control groups that were on standard parenteral or enteral nutrition.

Key words: Glutamine – adverse effects, therapeutic use; Infant, premature; Child, preschool; Child