

Leczenie żywieniowe zawierające glutaminę według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN)

Nutritional support with glutamine according to recommendations of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)

Sylwia Kędziora¹, Robert Słotwiński^{1,2}, Aleksandra Dąbrowska¹

¹Zakład Immunologii i Żywienia Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zespół Badawczo-Lecznicy Chirurgii Transplantacyjnej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (5): 258–265

DOI: 10.5114/pg.2010.17262

Słowa kluczowe: glutamina, immunożywienie, ESPEN.

Key words: glutamine, immunonutrition, ESPEN.

Adres do korespondencji: mgr inż. Sylwia Kędziora, Zakład Immunologii i Żywienia, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Pawińskiego 3, 02-106 Warszawa, tel. +48 22 572 02 47, faks +48 22 572 02 48, e-mail: sylwia.kedziora@wum.edu.pl

Streszczenie

W stanach stresu metabolicznego (np. urazy, zapalenia, oparzenia, choroby nowotworowe, kacheksja) glutamina wykorzystywana jest jako źródło energii w większych ilościach niż w stanie fizjologicznym i staje się związkiem warunkowo niezbędnym. Dlatego też w takich sytuacjach zalecana jest jej suplementacja. Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN) od 2005 r. przedstawia zalecenia żywieniowe dotyczące pozajelitowego lub dojelitowego stosowania glutaminy w poszczególnych jednostkach chorobowych i konkretnych sytuacjach klinicznych. Niniejsza praca ma na celu zebranie i uporządkowanie aktualnych zaleceń ESPEN dotyczących suplementacji tego aminokwasu zarówno w żywieniu enteralnym, jak i parenteralnym.

Wstęp

Glutamina jest aminokwasem występującym w największych ilościach w organizmie człowieka i stanowi aż 50–60% całej puli wolnych aminokwasów [1]. Jej stężenie w osoczu waha się w granicach 0,5–0,8 mM (średnio 0,65 mM), a w tkance mięśniowej, która jest głównym producentem tego aminokwasu, wynosi ok. 20 mM [2, 3]. Źródłem glutaminy w organizmie człowieka w 60% jest jej endogenna synteza, pozostałe 40% dostarczane jest wraz z pokarmem i z wewnątrzkomórkowej degradacji białek [4]. Wykazano, że wykorzystywana jest ona przez wiele narządów i tkanek, gdzie pełni określone funkcje. W wątrobie uczestniczy w syntezie glukozy, mocznika, glutationu, bierze udział w syntezie aminokwasów [5]. W jelicie cienkim i ner-

Abstract

In conditions of metabolic stress (trauma, burns, cancer, cachexia) glutamine as a source of energy is used more than in the physiological state and becomes a conditionally essential amino acid. Because of this, glutamine should be supplemented in these conditions. The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) since 2005 has presented recommendations of glutamine's use in different diseases and clinical states. This article presents current recommendations of glutamine supplementation in both enteral and parenteral nutrition.

kach stanowi źródło energii, w nerkach ponadto uczestniczy w syntezie glukozy i utrzymaniu równowagi kwasowo-zasadowej [6, 7]. We wszystkich tkankach glutamina bierze udział w syntezie białek i w syntezie puryn i pirymidyn niezbędnych do powstania kwasów nukleinowych.

Glutamina jest bardzo istotnym związkiem dla właściwego funkcjonowania układu immunologicznego, dla którego stanowi jedno z najważniejszych źródeł energii. Wspomaga proliferację limfocytów T, zwiększa szybkość różnicowania się limfocytów B, wspomaga funkcjonowanie neutrofilów, monocytów i makrofagów, wpływa ponadto na zwiększenie produkcji wybranych cytokin. Aminokwas ten odgrywa bardzo ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu GALT (*gut-*

associated lymphoid tissue), zapobiegając atrofii kosmków jelitowych [8–11].

W normalnych warunkach glutamina jest aminokwasem syntetyzowanym w wystarczających ilościach, jednak w stanie zwiększonego stresu metabolicznego (np. urazy, zapalenia, oparzenia, choroby nowotworowe, kacheksja) staje się związkiem warunkowo niezbędnym. W stresie metabolicznym wykorzystywana jest jako źródło energii w większych ilościach niż w stanie fizjologicznym, co skutkuje obniżeniem jej stężenia zarówno w mięśniach (prowadzi to do obniżenia masy mięśniowej), jak i w osoczu [11]. Niedobory tego aminokwasu korelują z osłabieniem funkcji komórek układu odpornościowego i mogą prowadzić do zaburzeń funkcjonowania całego układu i w konsekwencji do immunosupresji. Dlatego też w stanach stresu katabolicznego zalecana jest suplementacja glutaminy. Do tej pory jednak nie ustalono jednoznacznych wskazań i przeciwwskazań do podawania tego aminokwasu. Dopiero od 2005 r. na corocznych zjazdach Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN*) zaczęto opracowywać zalecenia żywieniowe dotyczące pozajelitowego lub dojelitowego stosowania glutaminy w poszczególnych jednostkach chorobowych i konkretnych sytuacjach klinicznych. Wytyczne żywieniowe ESPEN powstały na podstawie dogłębnej analizy zebranych badań sklasyfikowanych według jakości i wiarygodności danych naukowych przedstawionych w tabeli I.

Niniejsza praca ma na celu zebranie i uporządkowanie aktualnych zaleceń ESPEN dotyczących suplementacji glutaminy zarówno w żywieniu enteralnym, jak i parenteralnym.

Zalecenia ESPEN dla chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym

U chorych z ryzykiem niedożywienia, u których planowane są rozległe zabiegi chirurgiczne (laryngektomia, wycięcie przełyku, gastrektomia, pankretoduodenektomia), ESPEN zaleca stosowanie przed zabiegiem dojelitowego żywienia immunomodulującego zawierającego kwasy tłuszczowe omega-3, argininę, glutaminę i nukleotydy oraz kontynuowanie tego leczenia żywieniowego przez 5–7 dni po operacji [14]. Powyższe zalecenia powstały na podstawie kontrolowanych badań z randomizacją, w których stosowano mieszaniny żywieniowe zawierające wielonienasyczone kwasy tłuszczowe omega-3, argininę, nukleotydy oraz glutaminę. Kudsk i wsp. [15] przedstawili działanie żywienia dojelitowego (*immunonutrition*) preparatem Immune-Aid w porównaniu ze standardowym żywieniem dojelitowym u chorych z rozległymi urazami (jelita grubego, trzustki, dwunastnicy, żołądka, śledziony, wątroby).

W grupie otrzymującej preparat Immune-Aid stwierdzono istotnie niższy odsetek powikłań septycznych, infekcyjnych (ropnie wewnątrzbrzuszne), krótszy czas antybiotykoterapii i krótszy czas pobytu w szpitalu. Z kolei Heys i wsp. [16] przedstawili obszerną metaanalizę, z której wyodrębniono 6 badań porównujących dojelitowe leczenie żywieniowe typu *immunonutrition* (arginina, kwasy omega-3, RNA, bez glutaminy) z żywieniem standardowym u chorych operowanych z powodu nowotworów przewodu pokarmowego. W grupie otrzymującej *immunonutrition* stwierdzono istotnie mniejszą liczbę powikłań pooperacyjnych (zapaleń płuc, ropni wewnątrzbrzusznych, zakażeń rany, zakażeń septycznych) oraz krótszy czas hospitalizacji w porównaniu z grupą kontrolną. W innych badaniach, w których stosowano żywienie dojelitowe zawierające glutaminę, nie dokonywano podziału na chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym i pacjentów z oddziałów intensywnej terapii (OIT). Wyniki tych badań i metaanaliz zostały przedstawione w podrozdziale dotyczącym intensywnej terapii [17–19]. Badania, w których stosowano dojelitowe leczenie żywieniowe wzbogacone tylko w glutaminę, przeprowadzano także w heterogennych grupach pacjentów OIT (wyniki przedstawiono w rozdziale dotyczącym intensywnej terapii [20–22]). Na ich podstawie nie można jednoznacznie podać zaleceń dotyczących stosowania dojelitowo glutaminy u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym.

Wykazano także, że pozajelitowe leczenie żywieniowe wzbogacone w glutaminę jest korzystne u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym. O'Riordan i wsp. [23] u 22 chorych po resekcji jelita grubego w 1.–6. dobie po operacji zastosowali pozajelitowe leczenie żywieniowe z glutaminą lub bez niej (0,16 g/kg/dobę w postaci

Tabela I. Klasyfikacja jakości danych naukowych [12, 13]

Table I. Grades of recommendations and levels of evidence [12, 13]

Stopień wiarygodności danych	Kryterium
Ia	metaanaliza badań z randomizacją
Ib	co najmniej jedno badanie z randomizacją
IIa	co najmniej jedno prawidłowo zaplanowane badanie z grupą kontrolną, bez randomizacji
IIb	co najmniej jedno prawidłowo zaplanowane badanie quasi-eksperymentalne
III	prawidłowo zaplanowane nieeksperymentalne badania obserwacyjne (badania porównawcze, badania korelacji, badania kliniczno-kontrolne)
IV	opinie ekspertów lub kliniczne doświadczenie uznanych ekspertów

dipeptydu Gly-Gln). U chorych otrzymujących dipeptyd Gly-Gln stwierdzono istotną poprawę funkcji limfocytów T (mierzona inkorporacją znakowanej tymidyny do syntetyzowanego DNA limfocytów T). Pozajelitowe stosowanie dipeptydu Gly-Gln wpływało także na poprawę funkcji bariery jelitowej [24]. Zheng i wsp. [25] przedstawili obszerną metaanalizę 9 badań z randomizacją dotyczącą żywienia pozajelitowego u 373 chorych po operacjach przewodu pokarmowego. W badanej grupie stosowano pooperacyjnie do 5.–7. doby żywienie pozajelitowe wzbogacone glutaminą (w dawce 0,18–0,5 g/kg/dobę jako dipeptyd Ala-Gln). W porównaniu z grupą otrzymującą standardowe pozajelitowe leczenie żywieniowe u chorych wspomaganych glutaminą stwierdzono istotną poprawę równowagi azotowej, obniżenie częstości powikłań pooperacyjnych oraz skrócenie czasu hospitalizacji. Wieloośrodkowe badania przeprowadzone u 427 chorych po operacjach przewodu pokarmowego nie potwierdziły jednak powyższych wniosków. Chorzy od pierwszej doby przed operacją do 5. doby po zabiegu otrzymywali pozajelitowe żywienie wzbogacone w glutaminę (0,4 g/kg/dobę dipeptydu Ala-Gln) lub niewzbogacone. W obydwu grupach nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie powikłań pooperacyjnych, długości hospitalizacji i czasie, w jakim konieczne było stosowanie żywienia pozajelitowego [26].

Pomimo wielu obiecujących wyników nadal nie ma jednoznacznych dowodów korzystnego działania glutaminy, na podstawie których ESPEN mogłoby rekomendować parenteralną podaż glutaminy u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym [27].

Intensywna terapia

W grupie chorych leczonych na OIT wielokrotnie stosowano poza- lub dojelitowo mieszaniny żywieniowe zawierające zwiększone stężenia substancji o działaniu immunomodulującym (*immunonutrition*). Większość badań wykonywano jednak w niejednorodnych grupach chorych po różnych urazach, u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym lub po oparzeniach, co znacznie utrudniło interpretację uzyskanych wyników. W kilku metaanalizach opartych na grupach chorych, u których stosowano złożone preparaty żywieniowe zawierające glutaminę, argininę oraz nukleotydy, stwierdzono, że immunomodulujące żywienie dojelitowe w porównaniu z żywieniem standardowym powoduje istotne zmniejszenie liczby powikłań infekcyjnych, skraca czas pobytu chorych na OIT oraz w szpitalu [16–19]. *Immunonutrition* nie miało jednak wpływu na śmiertelność w tej grupie chorych.

Jedynie w kilku badaniach z randomizacją przedstawiono korzystne efekty żywienia zawierającego wyłącznie glutaminę u chorych leczonych na OIT (z urazami

oraz po oparzeniach). Chen i wsp. [28] u 20 chorych we wczesnym okresie po oparzeniach przez 10 dni stosowali dojelitowo żywienie wzbogacone glutaminą (30 g/dobę) lub bez glutaminy. W grupie chorych, u których stosowano suplementację glutaminy, stwierdzono istotnie wyższe stężenia glutaminy w osoczu, wyższą aktywność oksydazy diaminowej, niższy poziom LPS i mniejszą przepuszczalność bariery jelitowej (w stosunku do wartości wyjściowych i do grupy kontrolnej). Garrel i wsp. [29] w badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupie chorych po oparzeniach otrzymujących dojelitowo glutaminę przez 10 dni stwierdzili mniejszą częstość występowania bakteriemii (zakażeń *Pseudomonas aeruginosa*) i niższą śmiertelność w porównaniu z grupą kontrolną (chorzy bez leczenia glutaminą). Z kolei Peng i wsp. [30] w grupie 48 chorych po ciężkich oparzeniach (30–75% powierzchni ciała) przez 14 dni stosowali dojelitowe żywienie zawierające glutaminę (0,5 g/kg/dobę) lub placebo. W grupie z placebo po 14 dniach stwierdzono istotnie niższy poziom glutaminy w osoczu, wyższą aktywność oksydazy diaminowej, niższy stosunek laktuloza/mannitol (większą przepuszczalność bariery jelitowej) trudniejsze gojenie ran i dłuższy czas hospitalizacji. Podobne badanie przeprowadzili także Zhou i wsp. [20], którzy 40 chorym po rozległych oparzeniach (50–80% powierzchni ciała) podawali dojelitowo przez 12 dni dietę standardową wzbogaconą w dipeptyd Ala-Gln (0,35 g/kg/dobę) lub niewzbogaconą. W grupie otrzymującej dipeptyd Ala-Gln poziom LPS był istotnie niższy (od 3. doby), a czas hospitalizacji istotnie krótszy niż w grupie żywionej standardowo. Przedstawione powyżej badania wskazują na korzystne działanie glutaminy u chorych po rozległych oparzeniach i na ich podstawie ESPEN zaleca jej dojelitowe stosowanie [31].

Houdijk i wsp. [21] w badaniu z randomizacją wykonanym w grupie 72 chorych po rozległych urazach [skala ciężkości urazu (*Injury Severity Score* – ISS) > 20] stwierdzili, że w porównaniu z dojelitowym żywieniem standardowym, żywienie wzbogacone glutaminą (30,5 g/100 g białka przez okres minimum 5 dni) powoduje istotne obniżenie częstości występowania zapaleń płuc, bakteriemii, sepsy, wyższe stężenie glutaminy w osoczu (w 3.–5. dobie) oraz niższe stężenie sTNFR (od 4. doby). Conejero i wsp. [22], badając wpływ dojelitowego podawania glutaminy (27 g/1 l) u chorych z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) w porównaniu z żywieniem standardowym, stwierdzili istotnie mniejszą liczbę zakażeń szpitalnych (*Pseudomonas sp.*, *Klebsiella sp.*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter sp.*) u chorych leczonych glutaminą. U chorych otrzymujących dojelito-

wo glutaminę wyższy był również poziom albumin (od 7. doby) i niższy poziom cholesterolu (od 7. doby). Pomiędzy badanymi grupami nie stwierdzono istotnych różnic w czasie pobytu chorych w szpitalu i liczbie zgonów. W kolejnych badaniach [24–32] kryterium włączenia była punktacja w skali APACHE II powyżej 9–11 (w zależności od badania). W każdym z badań chorzy losowo dzieleni byli na dwie grupy, jedna otrzymywała dojelitowo standardowe żywienie, druga wzbogacone glutaminą (ok. 20 g/dobę przez ok. 10 dni). W grupach z żywieniem wzbogaconym glutaminą stwierdzono istotnie wyższe stężenie glutaminy w osoczu (doba 5.), wyższą liczbę limfocytów (doba 10.) [32] i istotne obniżenie kosztów leczenia [33]. Badane grupy chorych nie różniły się istotnie pod względem liczby zgonów [33, 34]. Na podstawie przedstawionych wyników badań ESPEN zaleca stosowanie dojelitowego żywienia z glutaminą u chorych po rozległych urazach [31].

Choroby przewodu pokarmowego

Nieswoiste choroby zapalne jelit

Wyniki badań dotyczących wpływu żywienia dojelitowego i pozajelitowego zawierającego glutaminę na przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) są nadal niejednoznaczne i mało poznane. Tak więc ESPEN nie zaleca stosowania glutaminy u pacjentów z tymi chorobami [35, 36]. Wyniki dwóch badań z randomizacją nie wykazały korzystnego wpływu dojelitowego żywienia z glutaminą w porównaniu z żywieniem standardowym lub placebo na aktywność choroby Leśniowskiego-Crohna oraz na parametry kliniczne i antropometryczne [37, 38]. Akobeng i wsp. [37] wykazali w grupie 18 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, że dieta poli-meryczna z 42-procentową zawartością glutaminy w stosunku do 4-procentowej zawartości tego aminokwasu nie wpływała istotnie na poziom kwaśnej globuliny osocza, liczbę płytek krwi i masę ciała. Den Hond i wsp. [38] u 14 osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna stwierdzili, że glutamina podawana dojelitowo (21 g/dobę) nie wpływała istotnie na przepuszczalność bariery jelitowej, stężenie glutaminy i glutaminy w osoczu, indeks aktywności choroby, poziom białka C-reaktywnego (CRP) oraz parametry stanu odżywienia w porównaniu z placebo (glicyna w dawce 21 g/dobę).

W innych badaniach Ockenga i wsp. [39] u 24 chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (19 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i 5 z WZJG) stosowali przez 7 dni żywienie pozajelitowe wzbogacone glutaminą (0,3 g/kg/dobę dipeptydu L-Ala-L-Gln) lub bez glutaminy. Wyniki tych badań wykazały, że między

badanymi grupami chorych nie występują istotne różnice w stężeniu glutaminy w osoczu, przepuszczalności bariery jelitowej (mierzonej stosunkiem Δ – laktuloza/ksyloza), wartościach parametrów stanu odżywienia, aktywności choroby i czasu pobytu w szpitalu.

Na podstawie tych nielicznych badań nie można było ustalić wskazań do żywienia dojelitowego i pozajelitowego zawierającego zwiększone stężenia glutaminy u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Zespół krótkiego jelita

W ostatnich latach zwrócono szczególną uwagę na możliwość szybszej adaptacji jelita w zespole krótkiego jelita (ZKJ) za pomocą glutaminy. Stwierdzono, że glutamina może wywierać wpływ troficzny na jelito cienkie i indukować oraz zwiększać absorpcję w jego obrębie. Wilmore i wsp. [40] oraz Byrne i wsp. [41] zaobserwowali, że glutamina podawana dojelitowo (dawki odpowiednio 30 g/dobę i 0,6 g/kg/dobę wraz z podawanym podskórnie hormonem wzrostu w ilości 0,03–0,14 mg/kg/dobę) w stosunku do żywienia dojelitowego bez glutaminy poprawia wchłanianie składników odżywczych (o 39%) i powoduje zmniejszenie ilości wydalanego stolca (o 33%).

Wyniki tych badań nie zostały jednak potwierdzone przez innych autorów. Scolapio i wsp. [42, 43] w kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u 8 chorych z ZKJ stwierdzili, że glutamina (0,63 g/kg/dobę) podawana dojelitowo wraz z hormonem wzrostu stosowanym podskórnie (0,14 mg/kg/dobę) przez okres 21 dni nie wpływa istotnie na zwiększenie absorpcji w jelicie, ilość wydalanego kału i morfologię błony śluzowej jelita. Wykazano jednak, że taka suplementacja powoduje wzrost masy ciała, obniżenie zawartości tłuszczu w organizmie, niewielkie przyspieszenie opróżniania żołądka oraz poprawę wchłaniania jonów sodu i potasu. U chorych z ZKJ, u których stosowano dojelitowo glutaminę (0,45 g/kg/dobę) przez 8 tygodni, nie stwierdzono zmian morfologicznych w błonie śluzowej jelita (długość i szerokość kosmków jelitowych), zmian w czasie opróżniania żołądka, w absorpcji składników odżywczych i masie ciała w stosunku do grupy otrzymującej placebo [44].

Wyniki badań dotyczące pozajelitowego żywienia z glutaminą u chorych z ZKL są także niejednoznaczne [41, 45, 46]. U 15 chorych z ZKJ pozajelitowe podanie glutaminy (0,16 g/kg/dobę) z podskórnymi wstrzyknięciami hormonu wzrostu (0,03–0,14 mg/kg/dobę) powodowało poprawę absorpcji protein, obniżenie ilości wydalanego stolca i aż u 40% badanych zmniejszyło potrzebę stosowania żywienia pozajelitowego [41]. Szkudlarek i wsp. [45] stwierdzili natomiast, że glutami-

na (5,2 g/dobę) podawana pozajelitowo wraz z hormonem wzrostu (0,12 mg/kg/dobę) przez 4 tygodnie nie wpływa istotnie na zmianę absorpcji węglowodanów, tłuszczów, związków azotu oraz mikro- i makroelementów w porównaniu z grupą otrzymującą placebo oraz w porównaniu ze stanem sprzed suplementacji.

Wdaje się, że w niektórych z przedstawionych badań korzystny efekt działania glutaminy stosowanej zarówno dojelitowo, jak i pozajelitowo mógł być spowodowany równoległym podawaniem hormonu wzrostu. U chorych z ZKJ żywionych pozajelitowo Byrne i wsp. [46] stosowali suplementację glutaminą (dojelitowo 30 g/dobę) bez hormonu wzrostu i z hormonem wzrostu. W badanych grupach, w których podawany był hormon wzrostu, stwierdzono możliwość odstąpienia od żywienia pozajelitowego. Efekt ten utrzymywał się przez okres 3 miesięcy jedynie w grupie chorych otrzymujących hormon wzrostu wraz z glutaminą [46].

Na podstawie przedstawionych badań można wnioskować o korzystnym działaniu glutaminy podawanej z hormonem wzrostu, jednak zdaniem ESPEN dane te są niewystarczające, aby zalecać stosowanie tego aminokwasu u chorych z ZKJ [35, 36].

Choroby trzustki

Zalecenia ESPEN dotyczące leczenia żywieniowego zawierającego glutaminę u chorych z przewlekłym i ostrym zapaleniem trzustki (OZT) przedstawione zostały w 2006 r. Dotyczyły one jedynie żywienia dojelitowego i opierały się tylko na jednym badaniu [47]. W badaniu tym u chorych z ostrym zapaleniem trzustki zastosowano żywienie dojelitowe wzbogacone glutaminą lub nie (odpowiednio 9 i 7 chorych). W grupie chorych otrzymujących glutaminę stwierdzono wzrost produkcji przeciwciał IgG i IgM i istotnie krótszy czas trwania choroby [48]. Ze względu na brak innych badań ESPEN nie podało zaleceń w sprawie dojelitowego stosowania glutaminy u chorych z ostrym lub przewlekłym zapaleniem trzustki.

Od 2006 r. pojawiło się jednak kilka badań z randomizacją i metaanaliz oceniających działanie glutaminy w grupie pacjentów z chorobami trzustki. Pearce i wsp. [49] przeprowadzili kontrolowane badanie z randomizacją z podwójnie ślepą próbą w grupie 31 chorych z OZT. U 15 chorych przez 3 dni stosowano żywienie dojelitowe wzbogacone w glutaminę, argininę, tributyrany i antyoksydanty, pozostałe osoby otrzymywały dietę izokaloryczną i stanowiły grupę kontrolną. W obydwu grupach stwierdzono spadek stężenia CRP, z tym że był on wyższy w grupie kontrolnej. Petrov i wsp. [50, 51] przedstawili obszernie metaanalizy porównujące różnego rodzaju metody i sposoby żywienia oraz skład żywienia stosowany u chorych z OZT. Stwierdzili, że stosowa-

nie dojelitowo żywienia immunomodulującego zawierającego glutaminę, argininę i kwasy omega-3 w stosunku do innych rodzajów żywienia dojelitowego, w tym standardowego, nie wpływa istotnie na zmniejszenie liczby powikłań infekcyjnych, śmiertelność i czas pobytu w szpitalu.

Ockenga i wsp. [52] u 28 chorych z OZT stosowali żywienie pozajelitowe wzbogacone w dipeptyd L-Ala-L-Gln (0,3 g/kg/dobę) lub nie. W grupie chorych otrzymujących dojelitowo glutaminę w stosunku do grupy kontrolnej stwierdzono znaczący wzrost stężenia cholinesterazy, albumin, liczby limfocytów, zmniejszenie stężenia CRP, skrócenie czasu żywienia drogą pozajelitową oraz czasu pobytu w szpitalu. Koszty leczenia w obydwu grupach były zbliżone. Xian-Li i wsp. [53] zastosowali podobny protokół badania i stwierdzili u chorych z OZT otrzymujących pozajelitowo dipeptyd L-Ala-L-Gln mniejszą liczbę powikłań infekcyjnych i zmniejszoną śmiertelność w porównaniu z grupą kontrolną żywioną pozajelitowo bez dodatku glutaminy.

Przedstawione wyniki badań są obiecujące, jednak ESPEN nie przedstawiło jeszcze swojego stanowiska w sprawie pozajelitowego żywienia z glutaminą u chorych z OZT.

Stanowisko ESPEN dotyczące innych chorób

U chorych, u których przeprowadzane są transplantacje narządów (serca, płuc, wątroby, trzustki, nerek), ESPEN nie przedstawia zaleceń dojelitowego leczenia glutaminą [14].

U chorych po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, ze względu na niejednoznaczne wyniki badań, nie jest zalecane stosowanie glutaminy [54]. Anderson i wsp. [55] stwierdzili, że glutamina podawana dojelitowo (4 g/dobę) w grupie 193 chorych (nie selekcionowano pacjentów pod względem choroby i wieku) zmniejszała ból spowodowany zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej i skracała czas podawania morfiny w stosunku do placebo, ale tylko po autologicznych przeszczepach krwiotwórczych komórek macierzystych. Inne badania wykonane u 124 chorych z białaczką i nowotworem piersi nie wykazały natomiast działania dojelitowo stosowanej glutaminy (30 g/dobę), zarówno po autologicznym, jak i alogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych [56, 57]. Ponadto Jebb i wsp. [58] u chorych z białaczką po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych wykazali brak wpływu glutaminy stosowanej dojelitowo (16 g/dobę) na częstość występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, częstość biegunek, wzrost stężenia hemoglobiny, liczby leukocytów i płytek krwi w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Liczba

dotychczasowych badań jest niewystarczająca, aby jednoznacznie ocenić działanie glutaminy podawanej dojelitowo u chorych po przeszczepach krwiotwórczych komórek macierzystych [59].

Z uwagi na brak dostatecznej liczby badań z randomizacją u chorych z poalkoholowym uszkodzeniem wątroby, marskością lub niewydolnością wątroby [60, 61], niewydolnością nerek [62, 63] oraz z przewlekłą niewydolnością serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [64, 65] ESPEN nadal nie podaje zaleceń dotyczących dojelitowego lub pozajelitowego stosowania żywienia z glutaminą.

Podsumowanie

Wytyczne ESPEN podawane od 2005 r. powstały na podstawie wyników metaanaliz i kontrolowanych badań z randomizacją, zebranych i szczegółowo przeanalizowanych przez grupę światowych ekspertów w danych dziedzinach. W wielu przypadkach badane grupy chorych nie były jednorodne, glutamina podawana była dojelitowo lub pozajelitowo w różnych dawkach, nie zawsze przez ten sam okres. Często także stanowiła tylko jeden ze składników mieszanki żywieniowej i nie można było przypisywać tylko jej uzyskanego efektu. Ponadto oznaczano różne parametry i niekiedy otrzymywano sprzeczne wyniki. Wszystko to ograniczało i nadal ogranicza wyznaczenie jednoznacznych wskazań do podawania glutaminy i szerszego jej zastosowania w klinice.

U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym ESPEN zaleca dojelitowe stosowanie mieszanin immunomodulujących (zawierających glutaminę, argininę, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 i nukleotydy) przed planowanymi rozległymi zabiegami chirurgicznymi i kontynuowanie leczenia żywieniowego do 5.–7. doby po operacji. U chorych po rozległych oparzeniach i z rozległymi urazami zalecane jest dojelitowe podawanie glutaminy (dawka 20–30 g/dobę). Do chwili obecnej ESPEN nie zaleca podawania tego aminokwasu w chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. W pozostałych jednostkach chorobowych ze względu na zbyt małą liczbę badań z randomizacją i metaanaliz (chorzy po transplantacjach narządów, z poalkoholowym uszkodzeniem wątroby, marskością lub niewydolnością wątroby, niewydolnością nerek, z przewlekłą niewydolnością serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) lub z powodu niejednoznacznych wyników badań (ZKJ, OZT, chorzy po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych) ESPEN nie może przedstawić zaleceń dotyczących stosowania glutaminy w żywieniu dojelitowym lub pozajelitowym.

Powyższe dane wskazują, że niezbędne jest przeprowadzenie większej liczby odpowiednio zaplanowa-

nych badań z randomizacją, które pozwoliłyby na sformułowanie jednoznacznych wskazań do leczenia żywieniowego z glutaminą w poszczególnych chorobach.

Piśmiennictwo

1. Lund P, Williamson DH. Inter-tissue nitrogen fluxes. *Br Med Bull* 1985; 41: 251-6.
2. Elia M, Lunn PG. The use of glutamine in the treatment of gastrointestinal disorders in man. *Nutrition* 1997; 13: 743-7.
3. Bergstrom J, Furst P, Noree LO, et al. Intracellular free amino acid concentrations in human skeletal muscle tissue. *J Appl Physiol* 1974; 36: 693-7.
4. Hankard RG, Darmaun D, Sager BK, et al. Response of glutamine metabolism to exogenous glutamine in humans. *Am J Physiol* 1995; 32: E663-70.
5. Haussinger D. Glutamine metabolism in the liver: overview and current concepts. *Metabolism* 1989; 38 (Suppl. 1): 14-7.
6. Tizianello A, Deferrari G, Garibotto G, et al. Renal ammoniogenesis in an early stage of metabolic acidosis in man. *J Clin Invest* 1982; 69: 240-50.
7. Windmueller HG, Spaeth AE. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J Biol Chem* 1974; 249: 5070-9.
8. Calder PC. Glutamine and the immune system. *Clin Nutr* 1995; 13: 2-8.
9. Calder PC, Yaqoob P. Glutamine and the immune system. *Amino Acids* 1999; 17: 227-41.
10. Newsholme P, Curi R, Curi TCP, et al. Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages and neutrophils: its importance in health and disease. *J Nutr Biochem* 1999; 10: 316-24.
11. Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, post-injury, surgery or infection? *J Nutr* 2001; 131: 2515S-22.
12. Schutza T, Herbst B, Koller M, et al. Methodology for the development of the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. *Clin Nutr* 2006; 25: 203-9.
13. Bozzetti F, Forbes A. The ESPEN clinical practice guidelines on Parenteral Nutrition: Present status and perspectives for future research. *Clin Nutr* 2009; 28: 359-64.
14. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25: 224-44.
15. Kudsk KA, Minard G, Croce MA, et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 1996; 224: 531-40.
16. Heys SD, Walker LG, Smith I, et al. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999; 229: 467-77.
17. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al. Should Immunonutrition Become Routine in Critically Ill Patients? A systematic Review of the Evidence. *JAMA* 2001; 286: 944-53.
18. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Curr Opin Crit Care* 1999; 6: 253-66.

19. Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22: 221-33.
20. Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH i wsp. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 241-5.
21. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352: 772-6.
22. Conejero R, Bonet A, Grau T, et al. Effect of a glutamine enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002; 18: 716-21.
23. O'Riordain MG, Fearon KC, Ross JA, et al. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Ann Surg* 1995; 220: 212-21.
24. van der Hulst R, van Kreel BK, von Meyenfeldt MF, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993; 334: 1363-5.
25. Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery; a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7537-41.
26. Gianotti L, Braga M, Bozzetti F. Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery: a randomised multicentre trial. Abstract presented at the ASPEN Meeting, New Orleans 2009.
27. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *Clin Nutr* 2009; 28: 378-86.
28. Chen G, Xie W, Jiang H. Clinical observation of the protective effect of oral feeding of glutamine granules on intestinal mucous membrane. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2001; 17: 210-1.
29. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2003; 31: 2444-9.
30. Peng X, Yan H, You Z, et al. Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. *Burns* 2004; 30: 135-9.
31. Kreyman KG, Berger MM, Deutz, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210-23.
32. Jensen GL, Miller RH, Talabiska DG, et al. A double-blind, prospective, randomized study of glutamine-enriched compared with standard peptide-based feeding in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 615-21.
33. Jones C, Palmer TE, Griffiths RD. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine supplemented enteral nutrition. *Nutrition* 1999; 15: 108-15.
34. Hall JC, Dobb G, Hall J, et al. A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1710-6.
35. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2006; 25: 260-74.
36. Van Gossum A, Cabre E, Hebuterne X, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2009; 28: 415-27.
37. Akobeng AK, Miller V, Stanton J, et al. Double-blind randomized controlled trial of glutamine enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 78-84.
38. Den Hond E, Hiele M, Peeters M, et al. Effect of long-term oral glutamine supplements on small intestinal permeability in patients with Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 7-11.
39. Ockenga J, Borchert K, Stuber E, et al. Glutamine enriched total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr* 2007; 59: 1302-9.
40. Wilmore DW, Robinson MK. Short bowel syndrome. *World J Surg* 2000; 24: 1486-92.
41. Byrne TA, Persinger RL, Young LS, et al. A new treatment for patients with short-bowel syndrome: Growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg* 1995; 222: 243-54.
42. Scolapio JS. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on body composition in short bowel syndrome: A randomized, controlled study. *J Parent Enteral Nutr* 1999; 23: 309-13.
43. Scolapio JS, Camilleri M, Fleming CR, et al. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptation in short bowel syndrome: a randomized, controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1074-81.
44. Scolapio JS, McGreevy K, Tennyson GS, et al. Effect of glutamine in short-bowel syndrome. *Clin Nutr* 2001; 20: 319-23.
45. Szkudlarek J, Jeppesen PB, Mortensen PB. Effect of high dose growth hormone with glutamine and no change in diet on intestinal absorption in short bowel patients: a randomised, double blind, cross-over, placebo controlled study. *Gut* 2000; 47: 199-205.
46. Byrne TA, Wilmore DW, Iyer K, et al. Growth hormone, glutamine, and an optimal diet reduces parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome: a prospective, randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial. *Ann Surg* 2005; 242: 655-61.
47. Meiera R, Ockenga J, Pertkiewicz M, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006; 25: 275-84.
48. Hallay J, Kovacs G, Szatmari K, et al. Early jejunal nutrition and changes in the immunological parameters of patients with acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology* 2001; 48: 1488-92.
49. Pearce CB, Sadek SA, Walters AM, et al. A double-blind, randomized, controlled trial to study the effects of an enteral feed supplementation with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted acute severe pancreatitis. *JOP* 2006; 7: 361-71.
50. Petrov MS, Atduev VA, Zagainov VE. Advanced enteral therapy in acute pancreatitis: is there a room for immunonutrition? A meta-analysis. *Int J Surg* 2008; 6: 119-24.
51. Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, et al. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96: 1243-52.
52. Ockenga J, Borchert K, Rifai K, et al. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002; 21: 409-16.
53. Xian-li H, Qing-jiu M, Jian-guo L, et al. Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe acute pancreatitis (SAP). *Clin Nutr* 2004; 1: 43-7.
54. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245-59.

55. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 339-44.
56. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 117-22.
57. Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 61-6.
58. Jebb SA, Marcus R, Elia M. A pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplant. *Clin Nutr* 1995; 14: 162-5.
59. Glutamitaly 2003. SINPE consensus paper on the use of glutamine in adult artificial nutrition. *RINPE* 2004; 22: 115-33.
60. Plautha M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver Disease. *Clin Nutr* 2006; 25: 285-94.
61. Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology. *Clin Nutr* 2009; 28: 436-44.
62. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clin Nutr* 2006; 25: 295-310.
63. Cano NJM, Aparicio M, Brunori G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clin Nutr* 2009; 28: 401-14.
64. Anker SD, John M, Pedersen PU, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Cardiology and Pulmonology. *Clin Nutr* 2006; 25: 311-8.
65. Anker SD, Laviano A, Filippatos G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: On Cardiology and Pneumology. *Clin Nutr* 2009; 28: 455-60.