



Samenvatting van het proefschrift

S.J.H. Brinkmann

"Current and advanced knowledge on ADMA and the glutamine-citrulline-arginine-pathway in surgery and critical illness"

Promotiedatum: 8 juni 2017

Universiteit: Universiteit Amsterdam

Promotor:

Prof. dr. P.A.M. van Leeuwen

Copromotor:

Prof. dr. W. Wisselink

Glutamine, citrulline en arginine zijn belangrijke aminozuren in ons lichaam, die als we in ziekte verkeren of geopereerd worden, in mindere mate in ons bloedplasma aanwezig zijn. Ze zijn echter wel van groot belang bij de aanzet van ons immuunsysteem, het regelen van de doorbloeding van de organen en weefsels in ons lichaam en voor wondheling. Deze aminozuren kan men in intraveneuze of enterale voeding toedienen rondom operatie of ernstige ziekte waardoor de spiegels weer stijgen. In dit proefschrift hebben we eerst in een model van ratten verschillende soorten voeding onderzocht om te demonstreren of een bepaalde samenstelling met extra glutamine het herstel zal verbeteren, wat zo bleek te zijn.

Glutamine wordt in het darmstelsel omgezet in citrulline, waarna het in de nieren wordt omgezet naar arginine. Het metabolisme van deze aminozuren nog nooit is onderzocht wanneer patiënten goed gevoed zijn tijdens kritieke ziekte of tijdens en na grote vaatchirurgie. In een drietal prospectief gerandomiseerde onderzoeken hebben we dit metabolisme opgehelderd en onderzocht of dat als we extra glutamine toedienen, het metabolisme verhoogt. We gebruikten daarvoor aminozuur tracers, in de vorm van

stabiele isotopen, die het metabolisme van deze routes bestuderen. Bij kritiek zieke, niet-septische patiënten die adequate voeding kregen met een extra dosis glutamine, was het metabolisme van citrulline en arginine en de splanische glutamine extractie niet verhoogd. Dit was mogelijk het gevolg van de gevoede staat. In het daaropvolgende onderzoek onderzochten we chirurgische patiënten waarbij een abdominaal aneurysma, een vergrote buikslagader, werd uitgeschakeld middels een prothese. Hierbij worden de nieren tijdelijk geklemd met mogelijk schade aan de nieren. Dit kan invloed hebben op de omzetting van glutamine naar arginine. In deze groep patiënten vonden we dat als we glutamine tijdens de operatie gaven (voor het klemmen), dit een verhoogde arginine productie tot gevolg had. In de groep die we na de operatie onderzochten bleek de arginine productie inderdaad verlaagd en ook hier verhoogde glutamine suppletie de arginine productie. Samenvattend is het metabolisme tijdens en na chirurgie verlaagd en kan een dosis glutamine dit verhogen.

In deel twee van dit proefschrift hebben we ons gericht op de asymmetrisch dimethylarginine (ADMA). ADMA is een natuurlijk stof die door het lichaam zelf wordt geproduceerd en in het plasma circuleert en is verhoogd tijdens ziekte. Verhoging van ADMA leidt tot vasculaire en cardiale dysfunctie, orgaan falen en sterfte op de Intensive Care. Ons doel was om deze mogelijk schadelijke, door het lichaam zelf gemaakte stof, onder de aandacht te brengen bij klinici middels een dierstudie en een aantal reviews, omdat elke arts bewust van moet zijn van het bestaan ervan en de nadelige effecten ervan op ons metabolisme.