

VU Research Portal

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

Brinkmann, S.J.H.

2017

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Brinkmann, S. J. H. (2017). *Current and advanced knowledge on adma and the glutamine-citrulline-arginine-pathway in surgery and critical illness*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

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: Vrije Universiteit te 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 enterale 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 is nog nooit 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, waarmee we de omzettingroutes van deze aminozuren konden 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 wordt de aorta tijdelijk geklemd waardoor er minder bloedtoevoer naar en mogelijk schade aan de nieren plaatsvindt. 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 die ook geklemd waren, 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. Het uiteindelijke doel van deze studies zou zijn om een op maat gemaakte voeding te ontwikkelen voor deze patiënten om perioperatief toe te dienen.

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 disfunctie, 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.

Summary of the thesis S.J.H. Brinkmann "Current and advanced knowledge on ADMA and the glutamine-citrulline-arginine pathway in surgery and critical illness"

Glutamine, arginine, and citrulline are important amino acids in our body, which if we are in a diseased state of during surgery, are present in a lesser extent in our blood plasma. However, they are of great importance for our immune system, regulation of blood flow to the organs and tissues in our body and for wound healing. These amino acids can be given intravenously or enterally around surgery or during serious illness, resulting in increased levels. In this thesis, we first tested in rats if different sorts of enteral nutrition with a particular composition with extra added glutamine improved recovery, as it turned out to do so.

Glutamine is converted into citrulline in the intestines, after which it is converted to arginine in the kidneys. The metabolism of these amino acids has never been investigated when patients are well-fed during critical illness or during and after major vascular surgery. In three prospective randomized studies, we have elucidated this metabolism and examined if as we administer extra glutamine, metabolism increases. We used therefore amino acid tracers, in the form of stable isotopes, which examine the conversion routes of these amino acids. In critically ill, non-septic patients who were given adequate nutrition with an additional dose of glutamine, the metabolism of citrulline and arginine and glutamine splanchnic extraction was not increased. This was possibly due to the fed state. In the following study, we examined surgical patients with an abdominal aneurysm who were operated and in which the aneurysm was eliminated by a prosthesis. During this operation, the aorta is temporarily clamped with possible kidney damage by interrupting the blood flow. This can affect the conversion of glutamine to arginine. In this group of patients, we found that if we gave glutamine during surgery (before clamping), an increased arginine production occurred. The third study showed that in patients investigated after these kind of surgery with clamping, the arginine production actually decreased after surgery and again increased when given glutamine supplementation. In summary, the metabolism is decreased during and after surgery, and a dose of glutamine can increase this. The ultimate goal would be to develop a tailor made nutrition for these kind of patients to give perioperatively.

In part two of this thesis, we focused on the asymmetric dimethylarginine (ADMA). ADMA is a natural substance which is produced by the body itself, and circulates in the plasma and is increased during disease. Increasing ADMA leads to vascular and cardiac dysfunction, organ failure and mortality in the ICU. Our goal was to bring this potentially harmful analog of arginine to the attention of clinicians by an animal study and a number of reviews, because every doctor should be aware of its existence and its detrimental effect on our metabolism.