

L-Glutamine:

Beschrijving

L-Glutamine is het meest voorkomende vrije aminozuur in het lichaam en is bij meer stofwisselingsprocessen betrokken dan welk ander aminozuur dan ook. De cellulaire concentraties zijn ongeveer vier maal hoger dan in het plasma. De meeste weefsels zijn in staat om zelf glutamine aan te maken. Alleen de skeletspieren, longen, hersenen en het vetweefsel kunnen echter een grote hoeveelheid glutamine aanmaken die vervolgens aan het bloed kan worden afgegeven. De skeletspieren nemen, vanwege hun grote massa, verreweg het grootste deel van de glutaminevoorziening voor hun rekening. Ongeveer 50% van het circulerende glutamine wordt gebruikt als energiesubstraat en geoxideerd, 10 tot 20% wordt gebruikt voor gluconeogenese, en de rest (her-)gebruikt voor eiwitsynthese. Omdat vrijwel alle cellen van het lichaam glutamine kunnen aanmaken (met name spiercellen), is glutamine lange tijd beschouwd als niet-relevant waar het gaat om suppletie. Mede daarom werd er weinig onderzoek naar verricht.

Het blijkt echter dat L-glutamine semi-essentieel kan zijn, omdat de eigen productie onder bepaalde omstandigheden tekort kan schieten. Tijdens stress, vasten, zware sportbeoefening, levercirrose en ernstige ziekten waaronder zware infecties, kunnen gemakkelijk deficiënties ontstaan. Op de intensivereafdeling heeft met glutamine verrijkte parenterale voeding inmiddels haar grote nut bewezen. Onderzoek geeft aan dat suppletie met L-glutamine bij menig ernstig ziekteproces beschouwd kan worden als een levensreddende interventie.

Werking

L-glutamine is betrokken bij een zeer groot aantal stofwisselingsprocessen, waaronder de zuur-basebalans, de stofwisseling van eiwit, vet en koolhydraten, de regulering van het celvolume, de productie van glutathion en de regulering van de balans tussen katabolisme en anabolisme. Het is een belangrijk substraat voor sneldelende cellen, zoals die van de darmmucosa en het immuunsysteem. Om die reden kan het ook een belangrijk nutriënt zijn bij wondgenezing.

en

spieropbouw.

Vrijwel alle aminozuren bezitten één aminogroep. Glutamine bevat er daarentegen twee. Mede om deze reden neemt glutamine een centrale plaats in bij de stofwisseling van aminozuren. Via glutaminezuur kunnen alle andere aminozuren worden gemaakt. Glutaminezuur (glutamaat) en glutamine kunnen daarbij gemakkelijk in elkaar worden omgezet. Verder kunnen ook purines, pyrimidines (nucleïnezuren, DNA-bouwstoffen), aminoglucoseverbindingen, hormonen en coenzymen uit glutamine worden gesynthetiseerd.

De belangrijkste functies van glutamine worden hieronder puntsgewijs toegelicht:

- Energievoorziening; in de lever is het koolstofskelet van glutamine een belangrijke bouwstof van glucosemoleculen. En via omzetting in alfa-ketoglutaarzuur kan glutamine worden verbrand in de citroenzuurcyclus. Glutamine is de belangrijkste energiebron voor de dunne darm. Tevens is glutamine een belangrijke energiebron voor immuuncellen.
- Immuuncellen (met name lymfocyten en macrofagen) gebruiken grote hoeveelheden glutamine, zelfs in perioden wanneer er geen groot beroep wordt gedaan op het immuunsysteem. Op het moment van een immuunrespons, als immuuncellen zich sterk moeten vermenigvuldigen en er allerlei antistoffen moeten worden aangemaakt, neemt het verbruik van glutamine echter dramatisch toe. Bij kortdurende immuunstress is de eigen productie, deels uit vertakte keten aminozuren (BCAA's) in spierweefsel, meestal nog wel toereikend om in de behoefte te voorzien. Wanneer de stresssituatie voortduurt, schiet de endogene productie tekort, met spierafbraak en immuunzwakte tot gevolg. L-glutamine is met name essentieel voor het Common Mucosal Immune System (CMIS), de immuunfunctie in de slijmlagen van het lichaam zoals in de luchtwegen, de geslachtsorganen en het maag-darmkanaal. In de slijmlaag van deze weefsels wordt met behulp van glutamine het

secretair IgA (s-IgA) geproduceerd. Dit type antilichaam is specifiek voor de immuunafweer in de mucosale lagen van het lichaam. Een tekort aan glutamine kan zo leiden tot een verminderde afweer tegen pathogenen in darm en luchtwegen. Onderzoekers hebben verlaagde s-IgA-niveaus in het speeksel in verband gebracht met een verhoogd optreden van Candida en andere infecties.

- Glutaminesuppletie promoot sterker dan glucose of andere aminozuren de afgifte van het darmhormoon glucagonlike-peptide-1 (GLP-1). Dit remt glucagon en verhoogt de glucosegevoeligheid van de bètacellen in de pancreas waardoor de afgifte van insuline wordt bevorderd en de bloedsuikerspiegel daalt. Daarbij remt GLP-1 de apoptose van de bètacellen en bevordert ze de proliferatie en differentiatie van deze insulineproducerende cellen. Verder remt GLP-1 de eetlust. Glutamine is ter behandeling van diabetes en obesitas een interessante stof en wordt inmiddels in klinische studies toegepast.
- Zuur-basebalans; in geval van acidose neemt het verbruik van glutamine door de nieren sterk toe. De overtollige waterstofatomen worden dan gekoppeld aan de NH_3 -groep(ammoniak) van glutamine en worden als ammoniumionen (NH_4^+) uitgescheiden. Ook levert de verbranding van glutamine bicarbonaationen (HCO_3^-) op die een te lage pH helpen neutraliseren.
- Bouwstof voor proteïnen; als aminozuur kan glutamine natuurlijk ook worden ingebouwd in diverse proteïnen.
- Neurotransmittersynthese; glutamine is het meest voorkomende aminozuur in de hersenvloeistof, wat aangeeft dat het een belangrijke rol speelt in het hersenmetabolisme. Het aan glutamine verwante glutaminezuur (glutamaat) is zelf een belangrijke exciterende (stimulerende) neurotransmitter. Dit glutaminezuur kan ook (met behulp van vitamine B6, vitamine B12 en mangaan)

worden omgezet in GABA (gamma-amino-boterzuur) dat weer een remmende (sederende) neurotransmitter is. Ter illustratie, tranquillizers als valium ontplooiën hun kalmerende werking via de GABA-receptoren in de hersenen. De verhouding tussen GABA en glutamaat (GABA/glutamaat-index) is een maat voor het evenwicht tussen stimulatie en inhibitie van het zenuwstelsel.

- Glutathionaanmaak; glutamine kan ook worden gebruikt voor de aanmaak van glutathion (een belangrijke ontgifter en antioxidant). Glutathion is een tripeptide dat bestaat uit glycine, glutamine en cysteïne. Normaal is het aminozuur cysteïne de beperkende factor bij de glutathionsynthese. In het geval van een glutaminedeficiëntie (bijv. door stress, vasten, zware sportbeoefening en ernstige ziekten) kan glutamine de beperkende factor worden. Suppletie van zowel cysteïne (beste bron: N-Acetyl-Cysteïne) als L-glutamine kan dan de glutathionsynthese sterk stimuleren.
- Productie van purines en pyrimidines; dit zijn de bouwstenen van DNA en RNA. Voor sneldelende cellen zoals die van het immuunsysteem en het darmepitheel is deze rol van glutamine erg belangrijk.
- Stikstoftransport en ammoniakafvoer; Ongeveer een derde van alle stikstof (N) die afkomstig is van eiwitafbraak wordt tussen organen getransporteerd in de vorm van glutamine. Wanneer het lichaam glutamine gebruikt, komt daar stikstof in de vorm van ammoniak bij vrij. Dit wordt aan het bloed afgegeven. In de lever wordt vervolgens het resterende ammoniak (NH₃) via de ureumcyclus uit het lichaam verwijderd om het teveel aan stikstof te lozen. Ook kan dit ammoniak worden gebruikt om glutaminezuur weer om te zetten in glutamine. Wanneer de lever niet goed functioneert, helpt het spierweefsel bij de detoxificatie van ammoniak. Indien dit ook tekort schiet kunnen er in het lichaam toxische concentraties ammoniak ontstaan.

Sport

Vanwege zijn grote massa is het spierweefsel de grootste producent van glutamine in het lichaam. L-glutamine is ook de drijvende kracht achter het proces van spieropbouw. Glutamine is het meest voorkomende, meest gebruikte aminozuur in het spierweefsel. Als er niet voldoende glutamine aanwezig is, stagneert de eiwitsynthese. Wanneer dan zware lichamelijke inspanning wordt verricht, zal de paradoxale situatie optreden dat de glutamineniveaus sterk zullen dalen, dus juist op de momenten dat het lichaam er de grootste behoefte aan heeft.

Na een zware (sport)inspanning is een periode van enkele uren nodig om de glutamineniveaus weer op peil te brengen. Een lichte trainingsdag verbetert onder gezonde trainingscondities het herstel van een zware dag, omdat enige spiergebruik, in tegenstelling tot totale fysieke inactiviteit, de glutaminesynthese stimuleert. Een verminderde beschikbaarheid van glutamine na training kan al een teken van overtraindheid zijn. Als er onvoldoende herstel kan plaatsvinden, zoals tijdens zware trainings- of wedstrijdperioden, kan een cumulatief effect optreden. Overtrainde sporters kunnen maandenlang, soms jarenlang, lage glutamineniveaus in het plasma hebben. Een glutaminedeficiëntie vermindert de kwaliteit en functie van het darmepitheel, verhoogt het risico op infecties en allergieën en vertraagt de wondgenezing. Met name duursporters zoals marathonlopers lopen dit risico. Glutaminesuppletie bij duursporters ondersteunt het darmepitheel en stimuleert het immuunsysteem, wat de kans op infecties vermindert en het lichaam zijn energie ten goede laat komen aan de prestaties.

Medische relevantie

Hoewel gezonde mensen zelf voldoende glutamine kunnen aanmaken, blijkt glutamine in veel gevallen toch een essentieel nutriënt te zijn. Tijdens de stress van bijvoorbeeld een infectie of verwonding, is de behoefte aan L-glutamine erg hoog (3 tot 4 maal de normale behoefte). De spieren reageren daarop door hun opgeslagen L-glutamine vrij te maken voor gebruik elders in het lichaam. Wanneer de stress niet te lang aanhoudt, worden de glutamineniveaus in de spieren snel hersteld. Bij langdurige metabolische stress (bijvoorbeeld bij chronische infectie) is de behoefte aan L-glutamine erg hoog. De beschikbaarheid van L-glutamine kan zo onvoldoende zijn waardoor onder andere spierbeschadiging en

immuunverzwakking optreedt. Daar komt nog bij dat bij stress en ondervoeding de glutamineopname in de dunne darm drastisch afneemt. Wanneer dan de darmflora dysbiotisch of beschadigd is, kan het glutaminetekort dramatische vormen aannemen. Bij ziekenhuisopname en operaties kan dit bijvoorbeeld leiden tot een grote kans op ernstige complicaties.

Glutamine kan worden ingezet bij onder meer de volgende indicaties:

- Voor een goede wondgenezing is glutamine zeer belangrijk. Patiënten met zware verwondingen (zoals brandwonden of na operaties) hebben een sterk verhoogde behoefte aan glutamine, omdat bij wondgenezing ook een verhoogde celdeling, DNA- en eiwitsynthese plaatsvindt. Fibroblasten, macrofagen en lymfocyten hebben een hoge behoefte aan glutamine.
- Bij patiënten met immuundeficiënties is glutamine nodig voor het optimaal functioneren van immuuncellen (monocyten, lymfocyten en neutrofielen). Bovendien verbetert glutamine de barrièrefunctie van de darm waardoor het risico op secundaire infecties vanuit de darm wordt verminderd. Het toevoegen van glutamine aan parenterale voeding blijkt, bij patiënten op intensive care units, vrijwel altijd een gunstig effect te hebben op diverse klinische parameters. Glutaminesuppletie blijkt een goede interventie om een sepsis en meervoudig orgaanfalen te voorkomen of te behandelen. Glutamine vermindert de duur van ziekenhuisopname en vermindert de kans op sterfte als gevolg van postoperatieve infectieuze complicaties. In de neonatologie blijkt glutamine verrijkte enterale voeding aan kinderen met een zeer laag geboortegewicht, de kans op maagdarminfecties en atopische dermatitis sterk te verminderen. Het onderzoek dat de eerste zes levensjaren besloeg wees op een blijvend voordeel, hetgeen maar weer aangeeft hoe belangrijk de start in het leven is.
- Verhoogde darmpermeabiliteit en inflammatoire darmziekten. De darm moet voedingsstoffen op kunnen nemen maar ook veel

belastende stoffen en microben kunnen weren. Glutamine speelt hierbij een belangrijke rol omdat het de darmbarrière versterkt. Glutamine is belangrijk voor de continue heropbouw van de sneldelende cellen van het darmepitheel, met name in de dunne darm. Deze cellen worden elke drie tot vier dagen volledig geregenereerd. Het belang van glutamine voor het darmepitheel wordt treffend geïllustreerd door het feit dat maar liefst veertig procent van het totale glutamineverbruik in de darm plaatsvindt. Bij een glutaminetekort kunnen de darmepitheelcellen atrofiëren, wat niet alleen leidt tot een verminderde absorptie van nutriënten, maar ook tot een mogelijk verhoogde permeabiliteit van het darmepitheel. De darmepitheelcellen benutten glutamine als energiebron om een zeer bepaalde reden. Bij de afbraak van glutamine als energiebron wordt namelijk stikstof en koolstof vrijgemaakt. Stikstof en koolstof worden bij de celdeling gebruikt om exacte kopieën van het DNA te vormen. De inname van extra glutamine blijkt dan ook een belangrijke preventieve functie te hebben voor de ontwikkeling van ziektebeelden zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Vrij recent onderzoek bij proefdieren met colitus toont dat suppletie met glutamine de vorming van littekenweefsel geheel voorkomt. Littekenweefsel is een onomkeerbaar gevolg van de darmontstekingen en kan leiden tot vernauwingen en functieverlies van de darm. Bij patiënten die enterale of parenterale voeding krijgen, versnelt glutamine de genezing, wat vrijwel zeker is toe te schrijven aan de voedende werking voor de darmmucosa, het verminderen van de permeabiliteit van het darmepitheel en/of het tegengaan van s-IgA-depletie.

Veiligheid

Algemeen geldt dat het gebruik van L-glutamine veilig is. Doseringen van 20 tot 30 gram in een keer werden door gezonde volwassenen zonder bijwerkingen verdragen en onderzoek toont dat atleten die gedurende 14 dagen dagelijks 28 gram glutamine innamen geen enkel negatief effect ondervonden. Dagdoseringen tot 0,65 gr/kg lichaamsgewicht werd door patiënten goed verdragen en resulteerde niet in afwijkende ammoniakspiegels. Gezien het effect van glutaminesuppletie op de insulinesecretie is voorzichtigheid geboden bij personen die

diabetesmedicatie gebruiken.

Ervaring heeft uitgewezen dat sommige mensen kennelijk overgevoelig zijn voor monosodium glutamaat (MSG, E621), het natriumzout van glutaminezuur dat als smaakversterker in veel kant-en-klare soepen, sauzen en maaltijden wordt gebruikt. Wetenschappelijk onderzoek heeft over deze veronderstelde gevoeligheid geen helderheid verschaft. Onder de naam Ve-tsin wordt MSG kwistig gebruikt in sommige restaurants. Mensen die overgevoelig zijn voor deze smaakversterker krijgen dan het zogenaamde 'Chinees restaurantsyndroom' dat ook wel de ziekte van Kwok wordt genoemd. Hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid, hartkloppingen, koud zweet, buikpijn, roodheid en andere symptomen kunnen voorkomen. Mogelijk zouden zij ook op suppletie met L-glutamine kunnen reageren.

Indicaties

- chronische infecties
- intensieve sportbeoefening
- glutathionsynthese
- immunodeficiëntie (o.a. AIDS)
- ontwenningsverschijnselen van alcoholisme en verslavingen in zijn algemeenheid
- gastritis
- ulcera in maag en duodenum (ook colitis ulcerosa)
- motorische en sensorische overprikkeling
- complementaire therapie bij chemo- en radiotherapie
- leaky gut syndrom
- metabolische reprogrammatie

Contra-Indicaties

In de aangegeven dosering zijn van L-glutamine geen contra-indicaties bekend.

Bijwerkingen

Voor zover bekend veroorzaakt L-glutamine in de aangegeven dosering geen bijwerkingen.

Interacties

Interacties met reguliere of natuurgeneesmiddelen zijn mogelijk. Raadpleeg hiervoor een deskundige.

Dosering

Een veel gebruikte dagdosering L-glutamine ligt tussen de vijf en tien gram per dag. Het verdient de voorkeur de hoeveelheid in meerdere kleine porties te verdelen en verspreid over de dag in te nemen.

Om competitie met andere aminozuren tegen te gaan, is het aan te raden glutamine tenminste een half uur voor de maaltijd in te nemen. De dosis kan naar behoefte of op geleide van het klinisch beeld worden aangepast. Geschat wordt bijvoorbeeld dat een AIDS-patiënt al in de eerste stadia van de ziekte een behoefte heeft van tien gram glutamine per dag. Bij zware immuundeficiënties of bij patiënten die een beenmergtransplantatie ondergaan, worden soms wel doseringen tot veertig gram per dag gebruikt. Glutamine is hittegevoelig; meng daarom geen glutamine met hete dranken.

Synergisme

Referenties

1. Monograph: L-Glutamine. Alternative Medicine Review. Volume 6, Number 4 2001. 406-410.
2. Amores-Sanchez MI, Medina MA. Glutamine, as a precursor of glutathione, and oxidative stress. Mol Genet Metab 1999; 67: 100-15.
3. Antonio J, Street C. Glutamine: a potentially useful supplement for athletes. Can J Appl Physiol 1999; 24: 1-14.
4. Buchman AL. Glutamine for the gut: mystical properties or an ordinary amino acid? Curr Gastroenterol Rep 1999; 1: 417-23.
5. Calder PC, Yaqoob P. Glutamine and the immune system. Amino Acids 1999; 17: 227-41.
6. Castell LM, Newsholme EA. Glutamine and the effects of exhaustive exercise upon the immune response. Can J Physiol Pharmacol 1998; 76: 524-32.

7. Field CJ, Johnson I, Pratt VC. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. *Med Sci Sports Exerc* 2000 Jul;32(7 Suppl):S377-388.
8. Garlick PJ. Assessment of the safety of glutamine and other amino acids. *J Nutr*. 2001 Sep;131(9 Suppl):2556S-61S.
9. Griffiths RD. Outcome of critically ill patients after supplementation with glutamine. *Nutrition* 1997; 13: 752-74.
10. Klimberg VS, Souba WW, Salloum RM, et al. Glutamine-enriched diets support muscle glutamine metabolism without stimulating tumor growth. *J Surg Res* 1990;48:319-323
11. Labow BI, Souba WW. Glutamine. *World J Surg* 2000 Dec;24(12):1503-113.
12. Loman S. Glutamine; van basale wetenschap naar klinische toepassing. *De Orthomoleculaire Koerier* 1999; 74: 19-25.
13. Medina MA. Glutamine and cancer. *J Nutr*. 2001 Sep;131(9 Suppl):2539S-42S; discussion 2550S-1S.
14. Miller AL. Therapeutic considerations of L-glutamine: a review of the literature. *Altern Med Rev* 1999; 4: 239-248.
15. Nissim I. Newer aspects of glutamine/glutamate metabolism: the role of acute pH changes. *Am J Physiol* 1999; 277: F493-F47.
16. 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 Sep;30(9):2022-9.
17. Patrick L. Nutrients and HIV: part three - N-acetylcysteine, alpha-lipoic acid, L-glutamine, and L-carnitine. *Altern Med Rev* 2000 Aug;5(4):290-305.
18. Rohde T, Krzywkowski K, Pedersen BK. Glutamine, exercise, and the immune system--is there a link? *Exerc Immunol Rev* 1998; 4: 49-63.
19. Werbach MR. Nutritional influences on illness. Tarzana, California: Third Line Press, 1996.
20. Ziegler TR, Szeszycki EE, Estivariz CF, Puckett AB, Leader LM. Glutamine: from basic science to clinical applications. *Nutrition* 1996; 12: S68-S70.
21. Ziegler TR. Glutamine supplementation in cancer patients receiving bone marrow transplantation and high dose chemotherapy. *J Nutr*. 2001 Sep;131(9 Suppl):2578S-84S; discussion 2590S.

