



Revisión narrativa del papel de la glutamina en la prevención y el tratamiento de diferentes patologías

Narrative review of the role of glutamine in the prevention and treatment of different pathologies

Revisão narrativa do papel da glutamina na prevenção e tratamento de diferentes patologias

Ana López Pérez^{1*}, Judit Perales Pascual¹, Ángel Escolano Pueyo¹, María López Pérez², Carmen Serrano Vicente¹.

Recibido: 27 de julio de 2022. Aceptado para publicación: 13 de septiembre de 2022.
Publicado en línea: 14 de septiembre de 2022.
<https://doi.org/10.35454/rncm.v5n4.434>

Resumen

Las proteínas son un componente principal en el mantenimiento de las funciones y las estructuras de las células. La pérdida de proteína corporal se asocia con numerosas alteraciones patológicas y con un aumento de la mortalidad. La glutamina es el aminoácido más abundante del organismo y está implicado en numerosos procesos del metabolismo. Aunque históricamente se ha clasificado como un aminoácido no esencial, debido a que puede ser sintetizado por el organismo, existen ciertas situaciones, como la sepsis, que progresan con una depleción de glutamina, por lo que se ha considerado como condicionalmente esencial. La glutamina tiene multitud de funciones en diferentes tejidos y destaca la desintoxicación de amoníaco y el aporte de energía. Los niveles bajos de glutamina se relacionan con alteraciones en la función inmune, con cambios en la estructura y función de la mucosa intestinal, y disminución de la capacidad antioxidante, entre otros. La suplementación con glutamina, tanto por vía enteral como parenteral, ha sido muy estudiada en el ámbito clínico y en los últimos años ha dado resultados contradictorios. La evidencia sobre sus beneficios en la prevención y el tratamiento de las diferentes patologías está en continua evolución. Resultan prometedores algu-

Summary

Proteins are one of the main determinants of cell function and structure. Loss of body protein is associated with numerous pathological disorders and increased mortality. Glutamine is the most abundant amino acid in the body and is involved in numerous metabolic processes. Historically, it has been classified as a non-essential amino acid because it can be synthesized by the body; however, there are certain situations, such as sepsis, that lead to depletion and it has therefore been considered conditionally essential. Glutamine has a multitude of functions in different tissues, most notably ammonia detoxification and energy provision. Low glutamine levels are associated with alterations in immune function, changes in the structure and function of the intestinal mucosa and a decrease in antioxidant capacity, among others. Glutamine supplementation, both enteral and parenteral, has been extensively studied in the clinical setting, yielding conflicting results in recent years. Evidence of its benefits in the prevention and treatment of different pathologies is continuously evolving. Some studies examining its role in cancer, diabetes and inflammatory bowel disease, among others, are promising. Several questions remain to be resolved, such as defining the subgroups of patients who

Resumo

As proteínas são um componente importante na manutenção das funções e estruturas celulares. A perda de proteína corporal está associada a inúmeras alterações patológicas e aumento da mortalidade. A glutamina é o aminoácido mais abundante no corpo e está envolvida em muitos processos metabólicos. Embora historicamente tenha sido classificado como um aminoácido não essencial porque pode ser sintetizado pelo organismo, existem certas situações, como a sepsis, que causam depleção de glutamina, razão pela qual tem sido considerado condicionalmente essencial. A glutamina tem muitas funções em diferentes tecidos, destacando-se a desintoxicação do amoníaco e o fornecimento de energia. Baixos níveis de glutamina estão associados a alterações na função imunológica, com alterações na estrutura e função da mucosa intestinal e diminuição da capacidade antioxidante, entre outros. A suplementação de glutamina, tanto por via enteral quanto por via parenteral, tem sido extensivamente estudada no cenário clínico e nos últimos anos tem dado resultados contraditórios. A evidência sobre seus benefícios na prevenção e tratamento de diversas patologias está em constante evolução. Alguns estudos que analisam seu papel no câncer, a diabetes e a doença inflamatória intes-



nos estudios que analizan su papel en el cáncer, la diabetes y la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. Quedan varias cuestiones pendientes por resolver, como definir los subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse más de su uso, la dosis adecuada para cada uno de ellos y la vía de administración.

Palabras clave: glutamina, aminoácidos, farmaconutriente, suplementos.

may benefit most from its use, the appropriate dose for each of the subgroups, and the method of administration.

Keywords: Glutamine; Amino acids; Pharmaconutrient; Supplements.

tinal, entre outros, são promissores. Várias questões ainda precisam ser resolvidas, como definir os subgrupos de pacientes que mais podem beneficiar-se de seu uso, a dose adequada para cada um deles e a via de administração.

Palavras chave: glutamina, aminoácidos, fármaco-nutriente, suplementos.

¹ Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

² Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España.

*Correspondencia: Ana López Pérez.
alopezper@salud.aragon.es

INTRODUCCIÓN

Los aminoácidos que el organismo no puede sintetizar son los denominados aminoácidos esenciales y deben ser obligatoriamente aportados por los alimentos. El hígado y el riñón participan en la regulación de los niveles de aminoácidos y en la síntesis de la glucosa a partir del exceso de estos⁽¹⁾.

Las proteínas están en continuo proceso de renovación mediante el recambio que comprende procesos de síntesis y de metabolismo. Los aminoácidos liberados durante el metabolismo de las proteínas pasan a formar parte del grupo general y se pueden emplear en nuevos procesos de síntesis. En todos los tejidos del organismo hay un recambio constante de proteínas y la utilización de los aminoácidos es muy extensa en todos ellos, siendo especialmente interesantes las relaciones intertissueles entre la mucosa intestinal, el hígado, el músculo y la corteza renal⁽²⁾.

El aminoácido más abundante tanto en plasma como en los tejidos es la glutamina. Este constituye el 61 % de los aminoácidos del músculo esquelético y representa la mitad del total del aminograma corporal. Se clasifica tradicionalmente como un aminoácido no esencial, pero en situaciones patológicas se considera condicionalmente esencial⁽³⁾. Esto es debido a las funciones que cumple en el organismo. En primer lugar, cabe destacar que la glutamina es el principal combustible de algunas células de rápida división, como son los linfocitos, implicados en la defensa inmunitaria, o los enterocitos, que también actúan como barrera inmunitaria. Por ello, actúa como mediador de la respuesta inmune.

Además, ejerce como preservador del sistema glutatión y de otros antioxidantes, por lo que se considera imprescindible en situaciones de estrés metabólico⁽⁴⁾. Por todo ello, durante situaciones catabólicas, como la sepsis o la cirugía, la disponibilidad de la glutamina puede verse comprometida. El hígado es el tejido que exhibe la mayor capacidad para la síntesis de glutamina. Sin embargo, cuantitativamente, el músculo esquelético es el tejido principal para la síntesis de glutamina, su almacenamiento y liberación⁽⁵⁾. Así pues, el músculo esquelético alberga el mayor depósito de glutamina y, en este tipo de situaciones, aumenta su liberación y su síntesis endógena para hacer frente a las necesidades aumentadas de glutamina⁽⁴⁾.

En consecuencia, la glutamina forma parte de muchos protocolos de suplementación nutricional clínica en estados catabólicos, como el traumatismo, la sepsis o el trasplante de la médula ósea (TMO)⁽⁶⁾. Sin embargo, se dispone de algunos estudios recientes, como el de Smedberg y colaboradores, que indican que el uso indiscriminado de los suplementos de glutamina en pacientes críticos puede causar daños en lugar de efectos beneficiosos debido a que en las personas que permanecen mucho tiempo en la unidad de cuidado intensivo (UCI), una concentración alta de glutamina en plasma se ha asociado con un mal desenlace⁽⁷⁾.

A pesar de estas discrepancias, actualmente el uso de la glutamina en el ámbito clínico está muy extendido, no así en la población general. La suplementación con glutamina ha demostrado mejorar notablemente algunos factores de riesgo cardiovascular, como el peso corporal en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)^(8,9).

Algunos investigadores han estudiado su papel en la inducción de las vías de señalización celular de carácter protector, cuando actúa en la modulación de la respuesta inflamatoria o incluso al prevenir lesiones orgánicas⁽¹⁰⁾. Algunos trabajos sugieren que la suplementación con glutamina podría prevenir el desarrollo de las enfermedades óseas degenerativas, como la osteoporosis y la osteoartritis⁽¹¹⁾.

Además, se ha analizado la relación de la glutamina en el desarrollo y tratamiento de algunos tipos de cáncer. Este aminoácido se considera un sustrato de las células cancerígenas por su implicación en el metabolismo mitocondrial. Las células cancerosas sufren alteraciones metabólicas para la captación de nutrientes, necesarias para su proliferación. La glutamina proporciona carbonos anapleróticos para el ciclo de Krebs, realizado en las mitocondrias. En el cáncer, debido a estas alteraciones, la glutamina se considera el principal proveedor de carbonos en el ciclo. Por ello, una posible diana terapéutica en este campo sería el bloqueo de su metabolismo⁽¹²⁾.

Así pues, la glutamina se considera un aminoácido con propiedades únicas y con amplias funciones metabólicas. Sin embargo, algunos de los estudios muestran cierta controversia, por ello, profundizar en el estudio de las acciones de este aminoácido en diferentes contextos, es de vital importancia para clarificar y optimizar su uso en las distintas situaciones y tejidos.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Inicialmente se realizó una búsqueda sistemática de artículos en las siguientes bases de datos: PubMed, SciELO, Google Académico y *Cochrane Database of Systemic Reviews*.

Los términos de búsqueda, con su correspondiente traducción al inglés, fueron: “proteínas”, “aminoácidos”, “metabolismo de proteínas”, “funciones de proteínas”, “glutamina”, “suplementación nutricional”, “prevención” y “farmaconutrientes”, entre otros. Se realizó una búsqueda inicial con las palabras clave mencionadas y luego una búsqueda secundaria para cada una de las patologías encontradas en los resultados iniciales. Se buscó la relación de dichas patologías con la glutamina, por ejemplo, *glutamine [AND] cancer*. De cada asociación se seleccionaron los artículos más relevantes. La procedencia de las publicaciones fue diversa, destacando Estados Unidos, Inglaterra, España, Italia, China, Brasil y Francia.

Inicialmente, se priorizaron las investigaciones originales publicadas de 2014 a 2021. Sin embargo, en algu-

nos casos, debido a la relevancia de la evidencia generada anteriormente, citada en muchas revisiones y metaanálisis, se decidió incluir algunos trabajos anteriores a 2014.

Se resolvió abarcar estudios tanto observacionales como experimentales. Dentro de los experimentales, se incluyeron trabajos tanto en animales como en humanos, así como experimentos *in vitro* con líneas celulares. Mayoritariamente, se revisaron ensayos controlados aleatorizados (ECA) en donde se comparó el suplemento de glutamina, tanto por vía parenteral como oral, con un placebo. Asimismo, se analizaron algunas guías de nutrición parenteral, guías de práctica clínica y de suplementación nutricional.

Se excluyeron los informes de casos aislados y los estudios en menores de edad por no ser nuestra población diana. Se excluyeron investigaciones que compararon la glutamina con otros aminoácidos o inmunonutrientes.

Las debilidades encontradas en la mayoría de los trabajos fueron el tamaño de muestra pequeño y la heterogeneidad en la gravedad y situación de la enfermedad. Estos dos aspectos son los dos grandes sesgos de la mayoría de las publicaciones analizadas.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La glutamina es el aminoácido más abundante en el plasma sanguíneo, con concentraciones basales del orden de 600-650 $\mu\text{mol/L}$ ⁽¹³⁾. Además, es el aminoácido predominante en las células y constituye el 61 % de los aminoácidos del músculo esquelético, representando así la mitad del total de los aminoácidos corporales (Figura 1)⁽¹⁴⁾. Junto a la alanina, transporta más de la mitad del nitrógeno de los aminoácidos circulantes.

La glutamina se sintetiza gracias a la glutamina sintetasa. Además de esta, existe otra enzima clave en el metabolismo de la glutamina, la glutaminasa dependiente de fosfato, que es la responsable de la hidrólisis de glutamina, convirtiéndola de nuevo en glutamato e ion amonio. Las concentraciones de glutamina en el tejido y la sangre dependen de las actividades de ambas enzimas. La síntesis de glutamina endógena no cubre la demanda del organismo en ciertas condiciones catabólicas, como en infecciones, sepsis, cirugías y traumatismos, así como durante el ejercicio físico intenso⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Por tanto, la glutamina se considera un aminoácido condicionalmente esencial en tales condiciones de deficiencia y, al mismo tiempo, se promueve un aumento en la expresión de la glutaminasa, así como una inhibición de la acción de la glutamina sintetasa⁽¹⁹⁾.

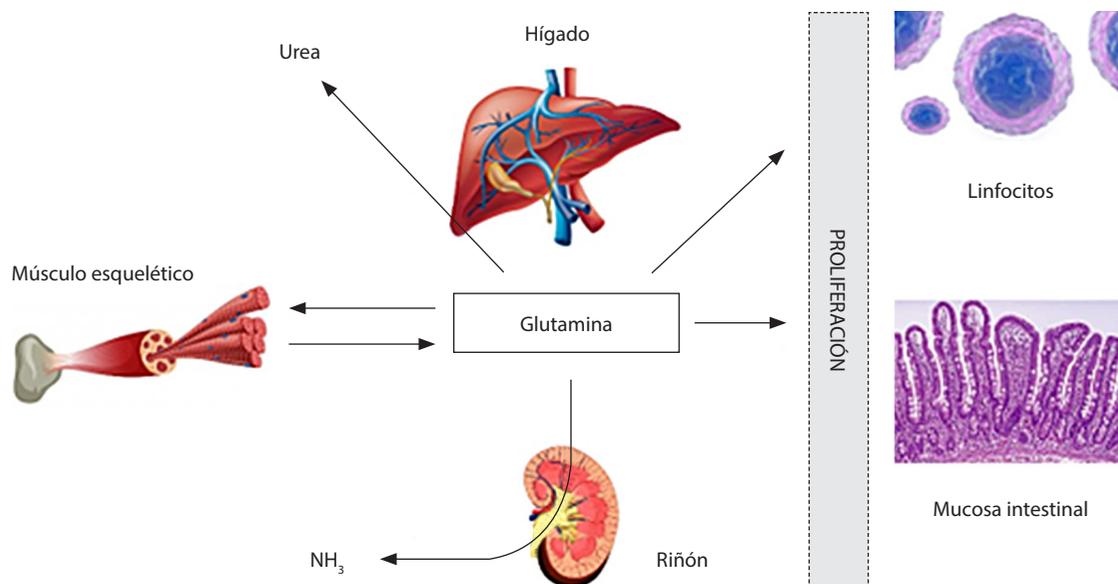


Figura 1. Relaciones intertisulares en el metabolismo de la glutamina. Imagen propia del autor.

Uso hospitalario de la glutamina

Históricamente, la glutamina se ha suministrado de forma rutinaria como parte de la suplementación nutricional clínica, principalmente en pacientes en estado crítico y en quemados. La vía de administración preferente es la parenteral, para así garantizar una mejor disponibilidad sistémica. La inestabilidad de la glutamina debido a la esterilización por calor y a una solubilidad muy limitada, exige un elevado aporte de líquidos, que no es muy conveniente en el enfermo crítico. Además, se debe evitar el uso de las concentraciones superiores al 2,5 % debido a su fácil precipitación, que obligaría a una preparación de uso casi inmediato. Para alcanzar las dosis recomendadas se usan los dipéptidos de glutamina con otros aminoácidos (glicina, alanina) y para el uso habitual se escoge el dipéptido de L-alanil-L-glutamina, ya que es el de mejor solubilidad⁽²⁰⁾.

La dosis recomendada, sin que se observen efectos adversos, es de 0,35 g/kg/día de glutamina, que equivale a 0,5 g/kg/día del dipéptido y cuya disponibilidad es prácticamente inmediata⁽²¹⁾. Lo habitual es que se administre junto con una nutrición parenteral, enteral o una combinación de ambas⁽²²⁾.

A priori, las limitaciones del uso de glutamina son pocas; afectan a pacientes con insuficiencia renal y hepática por ser el amoníaco uno de sus metabolitos y por generarse en alta cantidad tras su suplementa-

ción. Además, en los pacientes con hiperamonemia y encefalopatía hepática (EH) también estaría contraindicada. La EH es la disfunción cerebral causada por la incapacidad del hígado para eliminar las toxinas de la sangre, siendo el amoníaco una de estas sustancias más neurotóxicas. Por ello, estos pacientes tienen una tolerancia proteica limitada. Así pues, la dosis de glutamina debe ser controlada, ya que el catabolismo de esta es el responsable del 50 % del amoníaco presente en la vena porta^(14, 23).

El uso de la glutamina se contraindica en dosis altas (> 0,5 g/kg/día) en pacientes críticos con fallo multiorgánico o *shock*⁽²³⁾.

Glutamina en pacientes sépticos/traumáticos/quemados/críticos

La glutamina proporciona la mayor parte de la energía requerida por los linfocitos y por los macrófagos y, además, todo el organismo la emplea como sustrato básico en la síntesis de los ácidos nucleicos y de otros constituyentes que se requieren en la división celular. Por ello, los requerimientos de glutamina del sistema inmune y hematopoyético aumentan en las situaciones de alta proliferación celular, como la sepsis o el traumatismo grave. Además, se considera que el proceso de cicatrización puede incrementar, aún más, los requerimientos de glutamina (Figura 2)⁽²⁴⁾.

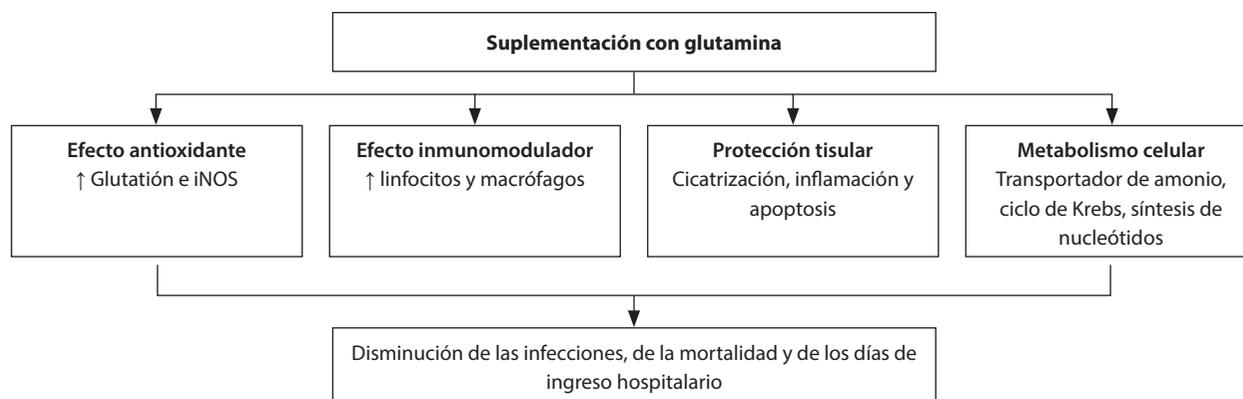


Figura 2. Mecanismos que justifican el uso de la glutamina en los pacientes críticos. Imagen propia del autor.

Se ha demostrado que la depleción de la glutamina reduce la proliferación de linfocitos, altera la expresión de las proteínas activadoras de la superficie de las citoquinas e induce la apoptosis⁽²⁵⁾. En numerosos estudios, como el de Coëffier y colaboradores, el de Wischmeyer y colaboradores o el de Bonet y colaboradores, se ha valorado la relación entre la suplementación con glutamina, tanto parenteral como oral, en pacientes críticos, con la estancia hospitalaria, las complicaciones, infecciones e incluso la muerte^(4, 10, 21). Un metaanálisis de 2009 concluyó que la nutrición parenteral suplementada con glutamina se asocia con una reducción significativa de la mortalidad en los pacientes en estado crítico, con una reducción significativa de las complicaciones infecciosas en dichos pacientes y con una menor duración de la estancia en el hospital⁽²⁶⁾.

En un metaanálisis ulterior, Bollhalder y colaboradores observaron que en pacientes críticos, la suplementación con glutamina se asocia con una reducción de las complicaciones infecciosas y un acortamiento de los días de ingreso, pero en este caso sin diferencias estadísticamente significativas⁽²⁷⁾.

En otro estudio previo incluso se vio un mayor beneficio en pacientes que recibieron glutamina parenteral en dosis altas, comparados con los de menor dosis⁽²⁸⁾. Sin embargo, ensayos multicéntricos ulteriores a estos demostraron que la mortalidad no es diferente o incluso puede aumentar. Aunque la creencia general sigue siendo la existencia de un beneficio significativo en los pacientes críticos, se empezaron a ver resultados contradictorios. En un estudio sucesivo al de Bollhalder y colaboradores, se realizó la metarregresión de los resultados de dicho análisis. Los resultados muestran que la mejoría de la supervivencia a corto plazo encon-

trada con glutamina era más evidente en los estudios anteriores a 2003, pero a partir de dicho año, este beneficio tendió a ser pequeño o incluso ausente. Por ello, concluyeron que el uso de la glutamina en este tipo de pacientes no parece estar respaldado por ninguna evidencia totalmente convincente⁽²⁹⁾.

Se puede atribuir este cambio de rumbo en los resultados a partir del 2003 a varias causas. En primer lugar, los estudios más antiguos eran unicéntricos y con muestras reducidas. Además de aumentar el tamaño muestral, se ha conseguido homogeneizar a los pacientes y los controles utilizando escalas del estado físico del paciente como *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE), que mide el estado del paciente al inicio del ingreso, o el *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), seguimiento del estado del paciente durante la estancia en UCI. Asimismo, otro hecho que parece relevante es el compuesto de glutamina utilizado. Los primeros estudios evaluaron la L-glutamina, mientras que los más recientes estudiaron los dipéptidos suplementarios de alanil-glutamina.

Otro metaanálisis concluyó que el uso de la glutamina parenteral en pacientes quirúrgicos críticos disminuye las infecciones y la duración de la estancia hospitalaria, pero no se logró demostrar una reducción significativa de la mortalidad⁽³⁰⁾.

En 2013 y 2014 se realizaron dos trabajos llamados REDOX y METAPLUS, respectivamente^(31, 32). Estos trabajos concluyeron que no existían diferencias entre los pacientes tratados con glutamina y los no tratados. Ambos estudios son multicéntricos, tienen un tamaño muestral considerado, con pacientes críticos con ventilación mecánica y con dipéptidos de alanil-glutamina como suplemento. Algunos autores concluyeron que

ambos estudios suponen un antes y un después en el uso de la glutamina^(20,33). Por tanto, la evidencia que apoya el uso de la glutamina viene de ECA unicéntricos y su beneficio no se ha confirmado en recientes ensayos multicéntricos a gran escala. Por todo ello, no se recomienda su administración rutinaria en todos los pacientes de UCI, sino que se debe individualizar cada caso.

Pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad sistémica, producida por la autodigestión del páncreas, que provoca una necrosis pancreática, la cual puede evolucionar a complicaciones como *shock* o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Los cambios metabólicos que se producen originan una situación de hipercatabolismo, por ello, el soporte nutricional es esencial para su tratamiento. Se ha demostrado que la glutamina intravenosa reduce la tasa de complicaciones, la estancia hospitalaria y la mortalidad. Al igual que en otras patologías graves citadas anteriormente, en la PA existe una deficiencia de glutamina y, si no es corregida, esta se asocia con un mayor riesgo de infecciones y con un peor pronóstico⁽³⁴⁾.

Un reciente estudio sobre suplementación enteral, reveló una mejoría en la permeabilidad intestinal, el estrés oxidativo y una mejora en la puntuación de la escala de la insuficiencia orgánica de Marshall modificada (escala que clasifica la disfunción multiorgánica y permite la valoración de distintos sistemas, como el renal, el cardiovascular y el respiratorio)⁽³⁵⁾. Sin embargo, la evidencia disponible sigue siendo limitada y cuestionada. En una revisión Cochrane sobre la nutrición enteral en la PA se concluyó que el papel de la suplementación con agentes inmunomoduladores potenciales sigue siendo cuestionable y se requieren más investigaciones para establecer criterios comunes⁽³⁶⁾.

Trasplante de la médula ósea

El TMO es un tratamiento utilizado en las neoplasias malignas hematológicas y en ciertos tumores sólidos. En estos pacientes, la enteritis después de la quimioterapia y la radiación es muy frecuente, manifestándose especialmente con síntomas que incluyen náuseas, diarreas y vómitos. El papel de la glutamina como nutriente esencial para linfocitos y enterocitos ha hecho que se estudie su uso en los pacientes sometidos a TMO^(37,38).

En un ensayo más reciente, llevado a cabo en el Hospital Universitario Reina Sofía (Madrid), se observó

que los pacientes que recibieron glutamina intravenosa presentaron menor duración de la mucositis, una de las principales complicaciones que limitan a estos pacientes, en comparación con el grupo control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la estancia hospitalaria, ni en la duración de la nutrición parenteral, así como tampoco en la incidencia de las infecciones y otras complicaciones agudas⁽³⁹⁾. Sería recomendable realizar estudios prospectivos, con mayor tamaño muestral y con poblaciones homogéneas que respalden o rechacen estas afirmaciones. Además, las guías MASCC/ISOO para el manejo de la mucositis no recomiendan el uso de la glutamina intravenosa como medida de prevención⁽⁴⁰⁾.

Por ello, al día de hoy no existe evidencia suficiente para recomendar dosis farmacológicas de glutamina en el paciente con TMO. Si bien es cierto que se dispone de bastante evidencia generada sobre la prevención y el tratamiento de la mucositis en estos pacientes, estudios recientes sugieren que tanto el enjuague oral tópico como la deglución de la glutamina, tienen el potencial de mejorar la mucositis oral, además de otras complicaciones como la esofagitis y la enteritis después de la quimioterapia y la radiación⁽⁴⁰⁻⁴³⁾.

Uso de glutamina en la salud pública

La glutamina se considera un farmaconutriente compuesto, que se puede calificar como alimento y que proporciona beneficios en la salud, incluida la prevención y el tratamiento de las enfermedades. Se denomina también inmunomodulador; otros ejemplos serían los aminoácidos, como la arginina, los ácidos grasos omega 3 y omega 9 y el ácido eicosapentaenoico^(5,44).

Existen estudios que analizan la relación de la glutamina con la prevención de las diferentes patologías. Cabe destacar un trabajo de Ma y colaboradores realizado en Estados Unidos, que siguió a 116.385 sujetos, en donde se formaron dos cohortes prospectivas grandes e independientes entre sí. Los autores encontraron asociaciones entre la ingesta dietética a largo plazo de la glutamina y la conversión glutamina-glutamato, con una disminución en el riesgo de mortalidad, incluida la mortalidad cardiovascular y por cáncer⁽⁴⁵⁾. En concreto, se concluyó que la glutamina y la conversión de glutamina a glutamato se asocian inversamente con el índice de masa corporal (IMC), la resistencia a la insulina, la presión arterial y los triglicéridos. Asimismo, se encontró una asociación positiva con el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Glutamina y envejecimiento

Debido a que la ingestión de las proteínas es crucial para la homeostasis de las funciones corporales, las necesidades de proteínas en los ancianos son un factor importante para mantener la masa del músculo esquelético. La ingesta proteica debe ser mayor en los ancianos que en los jóvenes para combatir la resistencia anabólica y asegurar el mantenimiento de la proteína muscular⁽⁴⁶⁾.

La sarcopenia es un problema de salud pública de gran importancia. Hay una disminución progresiva de la masa corporal magra y, en consecuencia, de la proteína corporal total, debido principalmente a la pérdida de proteínas del músculo esquelético. Estos cambios en el músculo esquelético se atribuyen a diferentes mediadores moleculares que intervienen en la homeostasis mitocondrial y en la apoptosis, destaca la vía mTORC1 como un objetivo terapéutico clave para prevenir la sarcopenia^(47,48).

En el músculo esquelético, la activación de mTORC1 participa en la regulación de la síntesis de proteínas y, por ende, en el mantenimiento de la masa del músculo esquelético. En consecuencia, las proteínas y los aminoácidos, especialmente la glutamina, utilizados como suplementos dietéticos, podrían tener una utilidad potencial para combatir la atrofia muscular durante el envejecimiento. Sin embargo, en varios estudios, la suplementación dietética con proteínas o aminoácidos parece ineficaz para limitar la atrofia muscular. Cuando se combina la suplementación con ejercicio, sí se ha demostrado un aumento en la ganancia de la masa muscular^(49,50).

La deficiencia de glutamina, que estimula la apoptosis celular, puede acelerar la sarcopenia. Además, en estados inflamatorios, los aminoácidos de cadena ramificada, especialmente la leucina, se pueden transaminar a glutamato para aumentar la síntesis de glutamina. Por ello se piensa que la depleción de glutamina tiene un papel importante en la sarcopenia y en la inflamación observada con el envejecimiento⁽⁵¹⁾.

En varios estudios *in vitro* y en animales se han documentado los efectos pleiotrópicos de la glutamina, incluidas las respuestas atenuadoras de la inflamación⁽⁵²⁾. Sin embargo, son necesarios más ensayos clínicos poblacionales, como el realizado por Ma y colaboradores, para establecer asociaciones significativas⁽⁴⁵⁾.

Glutamina y cáncer

Muchas células cancerosas dependen de un suministro exógeno de glutamina, ya que sirve como fuente de nitrógeno reducido para reacciones de síntesis y como fuente de carbono para reponer el ciclo de Krebs, además

de para producir glutatión. Las células cancerosas sufren alteraciones metabólicas para adaptarse al incremento de los nutrientes necesarios para su proliferación. Debido a estas alteraciones, la glutamina se considera el principal proveedor de carbonos en el ciclo. Existen multitud de factores que modulan e influyen en el papel de la glutamina en un contexto tumoral, como el tipo de tejido, el microambiente del tumor, la genética, la dieta y la fisiología del huésped. Por todo ello, los requisitos y mecanismos que sigue la glutamina en dicha patología son, en general, muy heterogéneos^(53,54).

Las complicaciones infecciosas son una de las principales causas de muerte en estos pacientes. Estos están sometidos a un mayor riesgo de reactivación de determinadas infecciones y tienen un riesgo alto de contraer bacteriemias nosocomiales⁽⁵⁵⁾, ello puede justificar la necesidad de la glutamina. Además, varias de las funciones de la glutamina es proteger el intestino durante la radioterapia. Es el precursor del glutatión, una molécula con gran poder antioxidante, previene la atrofia intestinal, ya que el intestino delgado es el mayor consumidor de glutamina del cuerpo y se utiliza como sustrato imprescindible en la multiplicación del enterocito, también modula la respuesta inflamatoria en diferentes células del sistema inmunológico y protege a las células de diversas agresiones, incluidas las proteínas de choque térmico y la apoptosis. Por todo ello, se investiga la suplementación como un inmunonutriente que acelera el proceso de curación de la lesión intestinal resultante del tratamiento. En diferentes estudios se analiza este posible beneficio, algunos de estos son estudios en ratas y otros ensayos clínicos⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾. Sin embargo, no se puede afirmar que el beneficio esté demostrado, ya que algunos de los ensayos en pacientes han concluido que no se ha observado este efecto preventivo⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾.

Glutamina y diabetes

La literatura reciente sugiere que la suplementación con glutamina puede reducir la glucosa circulante en sangre en pacientes diabéticos, ya que participa en múltiples vías implicadas en esta patología, como la gluconeogénesis, la lipólisis, entre otras. Actualmente, se considera que el suplemento con glutamina es muy ventajoso para los pacientes con DM2. Los mecanismos que se estudian son variados, pero el más desarrollado es el de la síntesis de *glucagon like peptide-1* (GLP-1), que es una hormona peptídica de la familia de las incretinas, cuya función fisiológica es estimular la producción de insulina y disminuir la producción de glucagón^(9,61,62).

Cabe destacar el estudio de Mansour y colaboradores por ser el que más muestra de pacientes tiene. Sus autores demostraron que la suplementación en DM2 con 30 g/día durante seis semanas mejora algunos factores de riesgo cardiovascular, incluido el porcentaje de grasa corporal, la circunferencia de la cintura y, por supuesto, la glucemia⁽⁹⁾. Por ello, la glutamina podría ser beneficiosa a través de la estimulación de la síntesis de GLP1.

Glutamina y patología intestinal

La disminución de los nutrientes en la luz intestinal puede provocar atrofia de las vellosidades intestinales. Algunos nutrientes son esenciales para el enterocito y colonocito, como la glutamina, que es un sustrato imprescindible en la multiplicación celular intestinal⁽⁵⁾. Por ello, se postula que tiene una función clave en el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal.

Existen varios trabajos realizados en animales que analizan diferentes beneficios en el intestino^(63, 64). En una revisión reciente se han definido efectos de la glutamina en la microbiota intestinal en pacientes con estreñimiento, obesidad, en la quimioterapia y en la traslocación bacteriana, entre otros⁽⁶⁵⁾. Sin embargo, los mecanismos precisos por los que la glutamina ejerce estos efectos no están del todo dilucidados.

Además, se estudia el efecto antiinflamatorio de la glutamina en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha observado que reduce la inflamación y la actividad de la enfermedad en modelos animales. Por tanto, se ha indicado que la glutamina puede reducir la inflamación intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn. En una revisión Cochrane se han analizado dos ECA: uno con dieta suplementada con glutamina y otro con nutrición parenteral enriquecida. Los autores concluyen que ninguno de los dos estudios demostró efectos beneficiosos de la glutamina. Por tanto, actualmente no hay evidencia suficiente para establecer conclusiones sólidas con respecto a su efectividad en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa⁽⁶⁶⁾.

Glutamina y Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo muy común y se asocia, entre a otras causas, con el estrés oxidativo. En un estudio reciente realizado en animales, se encontró que la administración de glutamina mejora los déficits conductuales y el daño neuronal, además de aumentar la actividad de las enzimas implicadas en las reacciones antioxidantes, como la

superóxido dismutasa (SOD) y el glutatión peroxidasa (GSH-XP)⁽⁶⁷⁾.

No obstante, existe cierta controversia, ya que en un ensayo realizado con 1356 pacientes con enfermedad de Alzheimer, se encontró que el riesgo de la enfermedad era mayor en sujetos con niveles circulantes más altos de glutamina⁽⁶⁸⁾. Sin embargo, algunos autores relacionan estos hallazgos con la salida de glutamina del cerebro a través de la barrera hematoencefálica, por lo que el aumento de glutamina en sangre sería una consecuencia y no una causa, de la enfermedad⁽⁶⁹⁾.

Glutamina en las enfermedades cardiovasculares

Se dispone de una revisión reciente sobre la evidencia disponible acerca de los beneficios de la suplementación oral con glutamina en las enfermedades cardiovasculares. En general, se observa una disminución en los valores de glutamina en pacientes con enfermedades cardiovasculares, que aumentan tras su administración enteral. La glutamina plasmática o la relación glutamina/glutamato se asocian inversamente con el porcentaje de masa corporal, la presión arterial, los triglicéridos y la insulina, y se relacionan positivamente con HDL⁽⁷⁰⁾.

DISCUSIÓN

Los farmaconutrientes son agentes terapéuticos que proporcionan beneficios, incluida la prevención y el tratamiento de las enfermedades. La base fisiopatológica común de estas sustancias se fundamenta en que, si la producción endógena es menor que el consumo del mismo, se produce un déficit, pudiendo llegar a afectar a la homeostasis del organismo. Algunos aminoácidos, como la arginina o la glutamina, se consideran farmaconutrientes.

La glutamina es un aminoácido que ha evolucionado a lo largo del tiempo. Tras realizar la revisión, hemos podido observar cómo en pocos años ha pasado de ser no esencial a casi imprescindible, especialmente en el enfermo crítico, hasta finalmente cuestionarse toda su utilidad. En la población sana, el efecto acontecido ha sido el inverso. En los últimos 5 años, existen más estudios sobre sus implicaciones en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, en el cáncer y en el envejecimiento^(45, 70, 71).

En general, se puede pensar que la heterogeneidad observada en los ensayos de nutrición dificulta extraer

conclusiones significativas y ello conduce a una variabilidad en los patrones y las recomendaciones de la práctica.

Los resultados encontrados han sido muy dispares. En la mayoría de los ensayos en pacientes críticos, existe variabilidad en la gravedad de la enfermedad, incluidos ciertos factores de confusión como otras intervenciones que pueden alterar el resultado (tipo de cirugías, drenajes o desbridamientos). Resulta complicado generalizar sobre su uso para esta población debido, además, a que los ensayos se realizan en diferentes dosis y tipos de glutamina.

La mayoría de los trabajos que se han encontrado al realizar la búsqueda son sobre el uso de la glutamina en los pacientes críticos. En referencia a esta indicación, es importante señalar la evolución que hemos observado a lo largo del tiempo. En los últimos 20 años, se han realizado muchos estudios en esta población. La mayoría de ellos informaron que parecía haber una reducción de la estancia hospitalaria, así como una menor mortalidad y complicaciones infecciosas. En contraposición, dos grandes ensayos clínicos asignados al azar y multicéntricos (REDOX y METAPLUS) mostraron que el uso de la glutamina no parece tener esta capacidad de

disminuir la tasa de mortalidad de los pacientes que se han sometido a una cirugía y que han requerido cuidados intensivos^(31,32). En cuanto a las contraindicaciones derivadas de estos trabajos, se observa un aumento de la mortalidad cuando se suplementa en pacientes tratados en fase temprana de la sepsis, cuando se usan fármacos vasopresores o cuando sufren de insuficiencia renal o tienen ventilación mecánica.

Por todo ello, con base en estos últimos resultados, no es posible recomendar el uso indiscriminado de su aporte en las UCI, tal y como sí se solía recomendarse en los primeros años del siglo XXI. Sin embargo, basándonos en las últimas recomendaciones de la guía de la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), la suplementación enteral de glutamina es beneficiosa en pacientes con quemaduras y traumatismos⁽⁷²⁾. El efecto sobre la protección tisular y la cicatrización parece clave en estos pacientes. En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones de ESPEN sobre su uso en diferentes patologías⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

La segunda parte de la investigación se basa en el papel de la glutamina como farmaconutriente para la población general en enfermedades de alta prevalen-

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones ESPEN

Pacientes	Recomendación	Grado de recomendación
En pacientes con quemaduras > 20 %	Administrar GLN enteral (0,3-0,5 g/kg/día) durante 10-15 días, tan pronto como se inicie la NE	Grado B, fuerte consenso (95 % de acuerdo)
Traumatismos críticos	Se puede administrar GLN enteral (0,2-0,3 g/kg/día) durante los primeros 5 días. En caso de una cicatrización de herida complicada, se puede administrar durante un período más largo de 10-15 días	Grado 0, fuerte consenso (91 % de acuerdo)
En pacientes de UCI (en general, con excepción de las quemaduras y los traumatismos)	No se debe administrar GLN enteral	Grado B, fuerte consenso (92,31 % de acuerdo)
En pacientes de UCI inestables y complejos, particularmente en aquellos que padecen insuficiencia hepática y renal	No se recomienda GLN parenteral	Grado A, fuerte consenso (92,31 % de acuerdo)
En pacientes con pancreatitis aguda	Cuando la NE no es factible o está contraindicada y la NP está indicada, GLN parenteral debe suplementarse en 0,20 g/kg/día de L-glutamina. De lo contrario, no se requiere inmunonutrición en PA severa	Grado de recomendación B, fuerte consenso (94 % de acuerdo)
En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal	No se recomiendan en el uso de GLN enteral ni parenteral	Grado de recomendación B, fuerte consenso (96 % de acuerdo)

GLN: glutamina; NE: nutrición enteral; NP: nutrición parental; PA: pancreatitis aguda. Adaptado de ⁽⁷²⁻⁷⁴⁾

cia. El trabajo de Ma y colaboradores deja abierta otra vía importante para la salud pública: ¿quizá la glutamina deba incorporarse exógenamente en la dieta de determinadas personas?⁽⁴⁵⁾. Los resultados de dicho estudio resultan muy esperanzadores debido a que la suplementación se relaciona con la disminución de la presión arterial, de la resistencia a la insulina, de la hipertrigliceridemia o incluso con la mortalidad.

Además, en los últimos 5 años se han realizado muchos estudios sobre la diabetes y las patologías intestinales, en donde se destaca la enfermedad inflamatoria intestinal. Ambas patologías son muy prevalentes, por lo que consideramos que conviene realizar más estudios, como los que se están llevando a cabo, tanto *in vitro* como *in vivo*, para conocer los mecanismos por los que se consiguen los efectos beneficiosos de la suplementación.

En el caso de la diabetes, por el propio mecanismo de la enfermedad, la suplementación tendría sentido como parte del tratamiento en pacientes con DM2, no tanto así en DM1, donde la destrucción de las células beta del páncreas provoca la ausencia de insulina, por ello, la mejora de la glucemia siempre va a requerir un aporte exógeno de insulina. Por este motivo, todos los ensayos analizados estudian la relación con la DM2.

CONCLUSIÓN

La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial, con numerosas funciones en diferentes tejidos: fuente de energía en las células inmunes, mantenimiento de la membrana intestinal y transporte y eliminación de amoníaco. En ciertas situaciones catabólicas, como la sepsis o la cirugía, la disponibilidad de la glutamina puede verse comprometida debido al aumento de la demanda, en especial, por parte de las células de rápida división.

Las recomendaciones indiscriminadas de la suplementación con glutamina para pacientes críticos quedan obsoletas. El supuesto beneficio sobre la disminución de la mortalidad no ha sido respaldado por los estudios realizados en los últimos años. Se recomienda que la glutamina no se utilice en pacientes críticos con *shock* o fallo multiorgánico, así como en pacientes con insuficiencia renal, hepática o con hiperamonemias.

Patologías de gran prevalencia mundial, como el cáncer, la diabetes, el Alzheimer o la obesidad, podrían beneficiarse de la suplementación con glutamina.

Estudios ulteriores son necesarios para completar el perfil de los efectos del aminoácido. En varias pato-

logías, los estudios unicéntricos o con pocos pacientes no han resultado suficientes para extraer conclusiones significativas.

PUNTOS CLAVE

- El aminoácido más abundante, tanto en el plasma como en los tejidos, es la glutamina. Constituye el 61 % de los aminoácidos del músculo esquelético y representa la mitad del total del aminograma corporal.
- La glutamina se considera un aminoácido con propiedades únicas y con amplias funciones metabólicas. Sin embargo, algunos de los estudios muestran cierta controversia, por ello, profundizar en el estudio de las acciones de este aminoácido en diferentes contextos es de vital importancia para clarificar y optimizar su uso en distintas situaciones y tejidos.
- En ciertas situaciones catabólicas, como la sepsis o la cirugía, la disponibilidad de la glutamina puede verse comprometida debido al aumento de la demanda, en especial, por parte de células de rápida división
- Históricamente, la glutamina se ha suministrado de forma rutinaria como parte de la suplementación nutricional clínica. La evidencia que apoya el uso de la glutamina viene de ensayos controlados, aleatorizados y unicéntricos, y de estudios observacionales con poblaciones pequeñas, su beneficio no ha sido confirmado en recientes ensayos multicéntricos a gran escala. Por todo ello, no se recomienda su administración rutinaria en todos los pacientes en unidades de cuidado intensivo (UCI), sino que se debe individualizar cada caso.
- Se han encontrado asociaciones entre la ingesta dietética a largo plazo de la glutamina y la conversión glutamina-glutamato, con una disminución en el riesgo de mortalidad, incluida la mortalidad cardiovascular y por cáncer. La glutamina y la conversión de glutamina a glutamato se asocian inversamente con el índice de masa corporal (IMC), la resistencia a la insulina, la presión arterial y los triglicéridos. Asimismo, se encontró una asociación positiva con el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Agradecimientos

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Financiación

El presente estudio no tuvo financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Declaración de autoría

A. López, J. Perales, Á. Escolano, M. López y C. Serrano contribuyeron igualmente a la concepción y diseño de la investigación; J. Perales y M. López contribuyeron al diseño de la investigación; A. López y Á. Escolano contribuyeron a la adquisición y análisis de los datos; A. López, J. Perales, Á. Escolano, M. López y C. Serrano contribuyeron a la interpretación de los datos y A. López redactó el manuscrito. Todos los autores revisaron el manuscrito, acuerdan ser plenamente responsables de garantizar la integridad y precisión del trabajo, y leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Referencias bibliográficas

- Martin WF, Armstrong LE, Rodríguez NR. Dietary protein intake and renal function. *Nutr Metab.* 2005;2:25. doi: 10.1186/1743-7075-2-25.
- Gil A. Tratado de nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
- Martínez Agustín O, Martínez de Victoria E. Proteínas y péptidos en nutrición enteral. *Nutr Hosp.* 2006;21(2):1-14.
- Coëffier M, Déchelotte P. The role of glutamine in intensive care unit patients: mechanisms of action and clinical outcome. *Nutr Rev.* 2005;63(2):65-9. doi: 10.1111/j.1753-4887.2005.tb00123.x.
- Tirapegui J, Cruzat VF. Glutamine and skeletal muscle. En: Rajendram R, Preedy VR, Patel VB (editores). *Glutamine in clinical nutrition.* New York, NY: Humana Press, 2015. p. 499-511.
- Meseje A, Martínez JF, Martínez C. Manual básico de nutrición clínica y dietética. 2ª edición. Valencia: Estudio Menta; 2012.
- Smedberg M, Wernerman J. Is the glutamine story over? *Crit Care.* 2016;10;20(1):361. doi: 10.1186/s13054-016-1531-y.
- Abboud KY, Reis SK, Martelli ME, Zordão OP, Tannihão F, de Souza AZZ, et al. Oral glutamine supplementation reduces obesity, pro-inflammatory markers, and improves insulin sensitivity in DIO Wistar rats and reduces waist circumference in overweight and obese humans. *Nutrients.* 2019;11(3):536. doi: 10.3390/nu11030536.
- Mansour A, Mohajeri-Tehrani MR, Qorbani M, Heshmat R, Larijani B, Hosseini S. Effect of glutamine supplementation on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Nutrition.* 2015;31(1):119-26. doi: 10.1016/j.nut.2014.05.014.
- Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(2):190-7. doi: 10.1097/MOG.0b013e3282f4db94.
- Zhou T, Yang Y, Chen Q, Xie L. Glutamine metabolism is essential for stemness of bone marrow mesenchymal stem cells and bone homeostasis. *Stem Cells Int.* 2019;2019:8928934. doi: 10.1155/2019/8928934.
- Martins F, Gonçalves LG, Pojo M, Serpa J. Take advantage of glutamine anaplerosis, the kernel of the metabolic rewiring in malignant gliomas. *Biomolecules.* 2020;26;10(10):1370. doi: 10.3390/biom10101370.
- Santora R, Kozar RA. Molecular mechanism of pharmacutrients. *J Surg Res.* 2014;161:288-94. doi: 10.1016/j.jss.2009.06.024.
- García de Lorenzo A, Culebras Fernández JM. Inmunonutrición (farmaconutrición). Análisis crítico de su empleo. *Nutr Clin Med.* 2014VI(1):16-33. doi: 10.7400/NCD.2012.06.1.5002.
- Rogero MM, Borges MC, Pires ISD, Borelli P, Tirapegui J. Effect of glutamine supplementation and in vivo infection with mycobacterium bovis (bacillus calmette-guerin) in the function of peritoneal macrophages in early weaned mice. *Ann Nutr Metab.* 2007;51:173-4. doi: 10.1159/issn.0250-6807.
- Cruzat VF, Pantaleao LC, Donato J, de Bittencourt PJR, Tirapegui J. Oral supplementations with free and dipeptide forms of l-glutamine in endotoxemic mice: Effects on muscle glutamine-glutathione axis and heat shock proteins. *J Nutr Biochem.* 2014;25(3):345-52. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.11.009.
- Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(10):619-34. doi: 10.1038/nrc.2016.71.
- Leite JS, Raizel R, Hypolito TM, Rosa TD, Cruzat VF, Tirapegui J. L-glutamine and l-alanine supplementation increase glutamine-glutathione axis and muscle hsp-27 in rats trained using a progressive high-intensity resistance exercise. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(8):842-9. doi: 10.1139/apnm-2016-0049.
- Labow BI, Souba WW, Abcouwer SF. Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism - Glutaminase and glutamine synthetase. *J Nutr.* 2001;131:2467S-86S. doi: 10.1093/jn/131.9.2467S.
- Marsé Milla P. Sexta lección Jesús Culebras: glutamina y paciente crítico: ¿El fin de una era? *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2374-9. doi: 10.3305/nh.2015.32.6.10055.
- Bonet A, Grau T. La glutamina un aminoácido casi indispensable en el enfermo crítico. *Med Intensiva.* 2007;31(7):402-6. doi: 10.1016/s0210-5691(07)74845-3.
- Ministerio de Sanidad. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Internet]. Ficha técnica

- dipeptiven. [Consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61771/FT_61771.html
23. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211. doi: 10.1177/0148607115621863.
 24. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients.* 2018;10(11):1564. doi: 10.3390/nu10111564.
 25. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr.* 2008;138(10):2025S-31S. doi: 10.1093/jn/138.10.2025S.
 26. Canadian Critical Care Nutrition Clinical Guidelines. Composition of parenteral nutrition: glutamine supplementation. Disponible en: <https://www.criticalcarenutrition.com/docs/CPGs%202015/9.4a%202015.pdf>
 27. 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. doi: 10.1016/j.clnu.2012.11.003.
 28. 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. doi: 10.1097/00003246-200209000-00011.
 29. Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Messori A. Temporal trend of short-term mortality in severely ill patients receiving parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr.* 2013;32(3):492-3. doi: 10.1016/j.clnu.2013.01.017.
 30. Pimentel RFW, Fernandes SL. Effects of parenteral glutamine in critically ill surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Hosp.* 2020;34(3):616-21. doi: 10.20960/nh.02949.
 31. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;368(16):1489-97. doi: 10.1056/NEJMoa1212722.
 32. van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. 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. doi: 10.1001/jama.2014.7698.
 33. Van Zanten AR, Hofman Z, Heyland DK. Consequences of the REDOXS and METAPLUS trials: the end of an era of glutamine and antioxidants supplementation for critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(8):890-2. doi: 10.1177/0148607114567201.
 34. Asrani V, Chang WK, Dong Z, Hardy G, Windsor JA, Petrov MS. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology.* 2013;13(5):468-74. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.282.
 35. Arutla M, Raghunath M, Deepika G, Jakkampudi A, Murthy HVV, Rao GV, et al. Efficacy of enteral glutamine supplementation in patients with severe and predicted severe acute pancreatitis - A randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol.* 2019;38(4):338-47. doi: 10.1007/s12664-019-00962-7.
 36. Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD010605. doi: 10.1002/14651858.CD010605.pub2.
 37. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, Scheltinga M, Hortos K, Bye R, et al. Clinical and metabolic efficiency of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation: a randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med.* 1992;116(10):821-8. doi: 10.7326/0003-4819-116-10-821.
 38. Jebb SA, Marcus R, Elia M. A pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplants. *Clin Nutr.* 1995;14(3):162-5. doi: 10.1016/s0261-5614(95)80014-x.
 39. Herrera-Martínez AD, Alhambra Expósito MR, Manzano García G, Molina Puertas MJ, Calañas Continente A, Bahamondez Opazo R, et al. Uso de la glutamina en la nutrición parenteral total de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. *Nutr Hosp.* 2015;31(4):1620-4. doi: 10.3305/nh.2015.31.4.8410.
 40. Elad S. The MASCC/ISOO mucositis guidelines 2019: the second set of articles and future directions. *Support Care Cancer.* 2020;28(5):2445-7. doi: 10.1007/s00520-019-05153-w.
 41. Anderson PM. Supportive care after chemotherapy and radiation with a swish and swallow glutamine+ disaccharide nutritional supplement to reduce mucositis and improve enteral nutrition. In Proceedings of the 46th Congress of The International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Toronto, ON, Canada, 22-25 October 2014.
 42. Pachón Ibáñez J, Pereira Cunill JL, Osorio Gómez GF, Irlés Rocamora JA, Serrano Aguayo P, Quintana Ángel B, et al. Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine. *Nutr Hosp.* 2018;27:35(2):428-33. doi: 10.20960/nh.1467.
 43. Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive treatments for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(4):1027-47. doi: 10.1177/1534735418794885.
 44. Sun J, de Vos P. Editorial: immunomodulatory functions of nutritional ingredients in health and disease. *Front Immunol.* 2019;24:10:50. doi: 10.3389/fimmu.2019.00050.
 45. Ma W, Heianza Y, Huang T, Wang T, Sun D, Zheng Y, et al. Dietary glutamine, glutamate and mortality: two large pros-

- pective studies in US men and women. *Int J Epidemiol.* 2018;47(1):311-20. doi: 10.1093/ije/dyx234.
46. Pedersen AN, Cederholm T. Health effects of protein intake in healthy elderly populations: a systematic literature review. *Food Nutr Res.* 2014;58. doi: 10.3402/fnr.v58.23364.
 47. Soares JDP, Howell SL, Teixeira FJ, Pimentel GD. Dietary amino acids and immunonutrition supplementation in cancer-induced skeletal muscle mass depletion: a mini-review. *Curr Pharm Des.* 2020;26(9):970-8. doi: 10.2174/1381612826666200218100420.
 48. Meynial-Denis D. Glutamine metabolism in advanced age. *Nutrition reviews.* 2016;74(4):225-36. doi: 10.1093/nutrit/nuv052.
 49. Sakuma K, Aoi W, Yamaguchi A. Current understanding of sarcopenia: possible candidates modulating muscle mass. *Pflugers Arch.* 2015;467:213-29. doi: 10.1007/s00424-014-1527-x.
 50. Evans WJ, Boccardi V, Paolisso G. Perspective: dietary protein needs of elderly people: protein supplementation as an effective strategy to counteract sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:67-9. doi: 10.1016/j.jamda.2012.09.025.
 51. Nicastro H, da Luz CR, Chaves DF, Bechara LR, Voltarelli VA, Rogero MM, et al. Does branched-chain amino acids supplementation modulate skeletal muscle remodeling through inflammation modulation? Possible mechanisms of action. *J Nutr Metab.* 2012;2012:136937. doi: 10.1155/2012/136937.
 52. Raizel R, Leite JS, Hypólito TM, Coqueiro AY, Newsholme P, Cruzat VF, et al. Determination of the anti-inflammatory and cytoprotective effects of l-glutamine and l-alanine, or dipeptide, supplementation in rats submitted to resistance exercise. *Br J Nutr.* 2016;116(3):470-9. doi: 10.1017/S0007114516001999.
 53. DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci Adv.* 2016;2(5):e1600200. doi: 10.1126/sciadv.1600200.
 54. Cluntun AA, Lukey MJ, Cerione RA, Locasale JW. Glutamine metabolism in cancer: understanding the heterogeneity. *Trends Cancer.* 2017;3(3):169-80. doi: 10.1016/j.trecan.2017.01.005
 55. Aguado JM, Cruz JJ, Virizueta JA, Aguilar M, Carmona A, Cassinello J, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(7):451-60..
 56. Vidal-Casariago A, Calleja-Fernández A, de Urbina-González JJ, Cano-Rodríguez I, Cordido F, Ballesteros-Pomar MD. Efficacy of glutamine in the prevention of acute radiation enteritis: a randomized controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(2):205-13. doi: 10.1177/0148607113478191.
 57. Martins HA, Sehaber CC, Hermes-Uliana C, Mariani FA, Guarnier FA, Vicentini GE, et al. Supplementation with L-glutamine prevents tumor growth and cancer-induced cachexia as well as restores cell proliferation of intestinal mucosa of Walker-256 tumor-bearing rats. *Amino Acids.* 2016;48(12):2773-84. doi: 10.1007/s00726-016-2313-1.
 58. Kucuktulu E, Guner A, Kahraman I, Topbas M, Kucuktulu U. The protective effects of glutamine on radiation-induced diarrhea. *Support Care Cancer.* 2013;21(4):1071-5. doi: 10.1007/s00520-012-1627-0.
 59. de Urbina JJO, San-Miguel B, Vidal-Casariago A, Crespo I, Sánchez DJ, Mauriz JL, et al. Effects of oral glutamine on inflammatory and autophagy responses in cancer patients treated with abdominal radiotherapy: a pilot randomized trial. *Int J Med Sci.* 2017;4:14(11):1065-71. doi: 10.7150/ijms.20245.
 60. Sayles C, Hickerson SC, Bhat RR, Hall J, Garey KW, Trivedi MV. Oral glutamine in preventing treatment-related mucositis in adult patients with cancer: a systematic review. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(2):171-9. doi: 10.1177/0884533615611857.
 61. Andersen JV, Nissen JD, Christensen SK, Markussen KH, Waagepetersen HS. Impaired hippocampal glutamate and glutamine metabolism in the db/db mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Neural Plast.* 2017;2017:2107084. doi: 10.1155/2017/2107084.
 62. Solis-Herrera C, Triplitt C, Garduno-Garcia Jde J, Adams J, DeFronzo RA, Cersosimo E. Mechanisms of glucose lowering of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when used alone or with metformin in type 2 diabetes: a double-tracer study. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2756-62. doi: 10.2337/dc12-2072.
 63. Hamorro S, de Blas C, Grant G, Badiola I, Menoyo D, Carabaño R. Effect of dietary supplementation with glutamine and a combination of glutamine-arginine on intestinal health in twenty-five-day-old weaned rabbits1. *J Anim Sci.* 2010;88(1):170-80. doi: 10.2527/jas.2008-1698.
 64. Jegatheesan P, Beutheu S, Ventura G, Sarfati G, Nubret E, Kapel, et al. Effect of specific amino acids on hepatic lipid metabolism in fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2016;35(1):175-82. doi: 10.1016/j.clnu.2015.01.021.
 65. Perna S, Alalwan TA, Alaali Z, Alnashaba T, Gasparri C, Infantino V. The role of glutamine in the complex interaction between gut microbiota and health: a narrative review. *Int J Mol Sci.* 2019;22;20(20):5232. doi: 10.3390/ijms20205232.
 66. Akobeng AK, Elawad M, Gordon M. Glutamine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;8;2:CD007348. doi: 10.1002/14651858.CD007348.pub2.
 67. Wang Y, Wang Q, Li J, Lu G, Liu Z. Glutamine improves oxidative stress through the Wnt3a/ β -catenin signaling pathway in Alzheimer's disease in vitro and in vivo. *Biomed Res Int.* 2019;16:4690280. doi: 10.1155/2019/4690280.
 68. van der Lee SJ, Teunissen CE, Pool R, Shipley MJ, Teumer A, Chouraki V, et al. Circulating metabolites and general cognitive ability and dementia: evidence from 11 cohort studies. *Alzheimer's Dement.* 2018;14(6):707-22. doi: 10.1016/j.jalz.2017.11.012.

69. Adams CD. Circulating glutamine and Alzheimer's disease: a mendelian randomization study. *Clin Interv Aging*. 2020;10(15):185-93. doi: 10.2147/CIA.S239350
70. Durante W. The emerging role of l-glutamine in cardiovascular health and disease. *Nutrients*. 2019;4:11(9):2092. doi: 10.3390/nu11092092..
71. Coqueiro AY, Rogero MM, Tirapegui J. Glutamine as an anti-fatigue amino acid in sports nutrition. *Nutrients*. 2019;17:11(4):863. doi: 10.3390/nu11040863.
72. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1):48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
73. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2020;39(3):612-31. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.004.
74. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2020;39(3):632-53. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.002.