

Cytrulina jako parametr prognostyczny całkowitego lub częściowego odstawienia żywienia pozajelitowego u dorosłych pacjentów – obserwacyjne badanie pilotowe

Citrulline as a marker of complete or partial weaning off parenteral nutrition in adult patients – observatory pilot study

Sylwia Osowska¹, Marek Kunecki¹, Wojciech Hilgier², Mohammad Omid¹,
Joanna Tokarczyk³, Krystyna Majewska¹, Jacek Sobocki¹

¹Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Chirurgii Ogólnej i Żywienia Klinicznego,

²Institut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Zakład Neurotoksykologii

³Centrum Żywienia Klinicznego, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa w Łodzi

Streszczenie

Cel: Stężenie cytruliny we osoczu jest uznanym markerem wydolności jelita cienkiego. Celem badania było ocena korelacji między stężeniem cytruliny a możliwością redukcji podaży dożylną u chorych dorosłych z zespołem krótkiego jelita zależnym od żywienia pozajelitowego. **Metody:** W tym celu oznaczyliśmy metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej poziom cytruliny w osoczu u 29 pacjentów z żywionych pozajelitowo w ośrodku żywienia pozajelitowego w Warszawie. Oznaczenie zostało przeprowadzone w 2014 – 2015 r., a po około 12 miesiącach, w 2016 r oceniliśmy korelację pomiędzy stężeniem cytruliny, a stopniem redukcji podaży pozajelitowej u badanych pacjentów, dokonanej na podstawie oceny klinicznej wydolności przewodu pokarmowego. Wyniki zostały opracowane statystycznie z użyciem testu t-Studenta. **Wyniki:** Poziom cytruliny u dwudziestu dziewięciu przebadanych pacjentów wahał się w granicach 6,1 – 44,9 µmol/L (średnio 19,9 µmol/L). U sześciu chorych, u których całkowicie odstawiono żywienie pozajelitowe poziom cytruliny w osoczu wahał się pomiędzy 19,5 – 44,9 µmol/L (średnio 28,7 µmol/L). U czterech pacjentów, u których stężenie cytruliny wynosiło pomiędzy 19,0 – 30,6 µmol/L (średnio 23,8 µmol/L) żywienie pozajelitowe zostało zredukowane do pięciu wlewów na tydzień. U dwiętnastu pacjentów, u których nie można było zredukować podaży pozajelitowej, poziom cytruliny wahał się pomiędzy 6,1 – 18,8 µmol/L (średnio 15,3 µmol/L). Poziom cytruliny w łącznej grupie pacjentów, u których zredukowano lub całkowicie odstawiono żywienie pozajelitowe był statystycznie niższy od poziomu cytruliny u pacjentów całkowicie zależnych od żywienia pozajelitowego ($p = 0,0001$). **Wnioski:** Wartość stężenia cytruliny w osoczu jest dobrym prognostykiem możliwości całkowitego lub częściowego odstawienia żywienia pozajelitowego u pacjentów z zespołem krótkiego jelita.

Abstract

Aim of the study: Citrulline is a recognized marker of small bowel mass and function. The aim of this study was to identify plasma citrulline concentration that permitted adult patients to be partially or completely weaned off total parenteral nutrition (TPN). **Materials and Methods:** We measured plasma citrulline in 29 adult TPN patients in Warsaw hospital in 2014 and 2015. We evaluated how many of those patients were weaned from TPN or whether there was a decrease in the frequency of parenteral nutrition (PN) over the following year. Citrulline was assayed in deproteinised plasma samples using HPLC with fluorescence detection after derivatization in a timed reaction with o-phthalaldehyde and mercaptoethanol as described by Kilpatrick. The group of weaned patients were compared to the TPN-dependent using Student's t-test. **Results:** Citrulline levels among the 29 patients ranged from 6.1 to 44.9 µmol/L (average 19.9 µmol/L). Six patients were completely weaned off PN over one year. Their citrulline levels were between 19.5 and 44.9 (average 28.7) µmol/L and were the highest measured in the patient population. Four patients with citrulline levels between 19.0 and 30.6 (average 23.8) µmol/L had PN 5 days each week. The 19 patients who were totally dependent on PN had citrulline levels between 6.1 and 18.8 (average 15.3) µmol/L. There was a statistically significant difference between weaned and dependent on parenteral nutrition patients ($p=0.0001$). **Conclusions:** Patients receiving TPN who have a high blood citrulline level may be able to be weaned off PN. This may reflect better intestinal mass and function. Citrulline levels may be a good predictor for weaning patients off PN or diminishing the frequency of PN.

Słowa kluczowe: cytrulina, biomarker, żywienie pozajelitowe, zespół krótkiego jelita.

Keywords: cytrulline, biomarker, parenteral nutrition, short bowel syndrome

Wstęp

Utrata znacznej części jelita cienkiego prowadzi do stanu określanego jako zespół krótkiego jelita (ZKJ), charakteryzującego się zaburzeniami wchłaniania wody, elektrolitów i makroskładników żywieniowych, a w konsekwencji do odwodnienia i niedożywienia, wymagającego zastosowania żywienia pozajelitowego [1]. Uważa się, że pacjenci z długością pozostawionego jelita poniżej 50 cm wymagają żywienia pozajelitowego długoterminowo, a nawet dożywno [2]. Istotny wpływ na poresekcyjną wydolność przewodu pokarmowego poza długością pozostawionego jelita, ma jego stan funkcjonalny i możliwości przystosowawcze. Adaptacja jelita, trwająca przez ok. 2 lata po resekcji, dzięki zachodzącym zmianom anatomicznym, histologicznym i biochemicznym prowadzi do zwiększenia wchłaniania składników odżywczych i wody w stopniu pozwalającym na znaczną redukcję suplementacji pozajelitowej lub jej całkowite zakończenie [3]. Idealne leczenie żywieniowe chorego z ZKJ polega na utrzymaniu optymalnej podaży doustnej i uzupełnieniu jej podażą pozajelitową o odpowiednim składzie i objętości, stopniowo redukowaną adekwatnie do zwiększającego się wchłaniania jelitowego. Takie postępowanie korzystnie wpływa na proces adaptacji jelita (rehabilitacja jelita) oraz zmniejsza ryzyko powikłań żywienia pozajelitowego, zwłaszcza metabolicznych i narządowych, będących między innymi skutkiem niedostosowanej suplementacji dożylniej. Planowanie długotrwałej terapii chorego z ZKJ, ustalanie zaleceń dietetycznych oraz podejmowanie decyzji o ewentualnej redukcji żywienia pozajelitowego opiera się na danych klinicznych, laboratoryjnych i empirycznej ocenie wyników wprowadzanych zmian (np. tolerancji zwiększenia podaży doustnej lub redukcji objętości żywienia pozajelitowego). Istotne znaczenie ma w tym postępowaniu określenie aktualnej i potencjalnie możliwej do osiągnięcia wydolności jelita w zakresie wchłaniania makroskładników, wody, jonów, witamin i mikroelementów. Obecnie jedynym powszechnie stosowanym wskaźnikiem funkcji przewodu pokarmowego u chorych z ZKJ jest długość pozostawionego jelita i jego anatomia, zwłaszcza obecność okrężnicy. Dane te są ustalane w różny sposób, najczęściej na podstawie opisu operacji resekcyjnej lub pooperacyjnej oceny radiologicznej i zwykle są mało precyzyjne. Ponadto często obserwowana jest niezgodna z przewidywaniami reakcja na zmiany leczenia np. nietolerancja redukcji żywienia pozajelitowego u chorego z potencjalnie wystarczającą długością jelita. Wyjaśnieniem takiej sytuacji mogą być: błędna ocena długości pozostawionego jelita, zły stan pozostawionego jelita skutkujący zaburzeniami wchłaniania lub motoryki, ale również nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjenta leczonego w warunkach domowych. Dla rozstrzygnięcia wątpliwości i ustalenia optymalnego postępowania bardzo pomocnym byłby dodatkowy, obiektywny parametr określający wydolność jelita. Prace Crenn i wsp. [4, 5] wykazały, że markerem biochemicznym długości i funkcjonalności jelita może być stężenie cytruliny w osoczu. Niestety, jej rutynowe zastosowanie jest

ograniczone ze względu na konieczność dysponowania wyspecjalizowanym sprzętem do analizy oraz, przede wszystkim, na brak wystandaryzowanych wartości stężeń cytruliny jako prognostycznego parametru adaptacji jelita po rozległej resekcji.

Stężenie cytruliny w osoczu zdrowych ludzi wynosi ok. 40 $\mu\text{mol/L}$ [4, 5]. Parametr ten jest uznanym, potwierdzonym wieloma pracami, markerem długości jelita cienkiego, ale jego wartość prognostyczna efektu adaptacji pozostałego po resekcji jelita cienkiego nie jest w pełni poznana.

Nasze pilotowe badanie miało na celu ustalenie czy istnieje korelacja pomiędzy poziomem cytruliny w surowicy, a zależnością od żywienia pozajelitowego dorosłych pacjentów po rozległej resekcji jelita cienkiego, przy czym miarą tej zależności jest częstość wlewów mieszaniny odżywczej.

Materiał i metody

Poziom cytruliny w osoczu oznaczono u 29 pacjentów z zespołem krótkiego jelita, żywionych pozajelitowo w ośrodku leczenia żywieniowego w Warszawie, w latach 2014 – 2015, a w roku 2016 w tej grupie chorych oceniono zmiany w programie żywienia (zmniejszenie częstości przetoczeń, zakończenie suplementacji pozajelitowej) i korelację pomiędzy wyjściowym poziomem cytruliny, a obserwowaną poprawą wydolności przewodu pokarmowego. Wszyscy zakwalifikowani do badania pacjenci otrzymywali żywienie pozajelitowe przez okres co najmniej jednego roku, z częstotliwością w chwili oznaczania poziomu cytruliny siedem wlewów w tygodniu. Chorzy z chorobami wątroby, niewydolnością nerek, nowotworem, cukrzycą nie byli zakwalifikowani do badania. Etiologia zespołu krótkiego jelita obejmowała niedokrwienie jelita, choroba Leśniowskiego-Crohna oraz urazy jelita cienkiego. Stan odżywienia badanych pacjentów był prawidłowy i stabilny.

Charakterystyka chorych objętych badaniem przedstawiona jest w tabeli I.

Tabela I. Charakterystyka pacjentów objętych badaniem.

Wiek (zakres)	21-79
Płeć	
Kobiety	8
Mężczyźni	21
BMI (zakres)	>18.5 (18,5 – 22)
Etiologia jelita krótkiego	
Choroba Leśniowskiego-Crohn'a	3
Choroba naczyń trzewnych	9
Zaburzenia genetyczne	2
Powikłania pooperacyjne	10
Uraz	5
Liczba wlewów żywienia pozajelitowego w tygodniu	7
Ilość przyjmowanych kcal drogą pozajelitową (zakres)	1210 (1020 – 1410)
Szacunkowa długość pozostałego jelita cienkiego	
< 50 cm	12
50 – 100 cm	3
>100 cm	14

Analizę stężenia cytruliny w osoczu prowadzono z zastosowaniem techniki wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z detekcją fluorescencyjną (Kilpatrick i wsp. [13]) po uprzednim jej upochodnieniu w reakcji z dialdehydem orto-ftalowym (OPA). Upochodnione próbki (25µl) nastrzykiwano na kolumnę Thermo Hypersil Gold BDS C18 (150 x 4.6 mm x 5µ) a rozdziały chromatograficzne prowadzono używając jako fazy ruchomej 50 mM buforu fosforanowego (KH₂PO₄/K₂HPO₄) zawierającego 10% (v/v) metanol (pH 6.2) (faza A) i metanolu (faza B). Fluorymetrycznych pomiarów orto-ftalaldehydowej pochodnej cytruliny dokonywano przy długościach fal detektora: wzbudzenia, λ=340 i emisji λ=455nm.

Unikalność grup pacjentów, w których można było zredukować częstość podawania żywienia pozajelitowego lub zaprzestać jego podawania nie pozwoliła na zastosowanie metod statystycznych. Grupy te ze względu na małą liczebność mogły być porównane opierając się na opisach wartości średnich. Z zastosowaniem testu t-Studenta porównano grupę pacjentów całkowicie zależnych od żywienia pozajelitowego z łączną grupą pacjentów, w których można było zredukować lub zaprzestać żywienia pozajelitowego. Wartość $p < 0,05$ oznacza różnicę statystycznie znaczącą.

Wyniki

Stężenie cytruliny w surowicy u wszystkich przebadanych pacjentów wahało się w granicach 6,1 – 44,9 µmol/L (średnio 19,9 µmol/L).

W grupie dziesięciu pacjentów, w których utrzymanie żywienia pozajelitowego wymagane było przez siedem dni w tygodniu stężenie cytruliny wynosiło 6,1 – 18,8 µmol/L (średnio 15,3 µmol/L). W grupie czterech pacjentów, w których zredukowano żywienie pozajelitowe z 7 do 5 wlewów w tygodniu, stężenie cytruliny wynosiło 19,0 – 30,6 µmol/L (średnio 23,8 µmol/L) i było o 35,7% wyższe niż w grupie całkowicie zależnej od żywienia pozajelitowego. Pełną autonomię żywieniową uzyskało sześciu pacjentów, w których wartości stężenia cytruliny znalazły się w przedziale 19,5 – 44,9 µmol/L (średnio 28,7 µmol/L) i były o 46,7% wyższe od wartości uzyskanych u pacjentów całkowicie zależnych od żywienia pozajelitowego.

Wartości stężenia cytruliny u pacjentów, którzy odzyskali autonomię żywieniową były o ok. 5% wyższe od wartości cytruliny, w których zredukowano częstość podawania żywienia.

Średnia wartość cytruliny w grupie łącznej pacjentów, w których można było zredukować lub zaprzestać żywienia pozajelitowego wynosiła 26,7 µmol/L i była o 42,7% wyższa od stężenia cytruliny w grupie pacjentów całkowicie zależnych od żywienia pozajelitowego (15,3 µmol/L). Wartości cytruliny u tych pacjentów były

Tabela II. Stężenie cytruliny w osoczu pacjentów oraz ilość dni stosowanego żywienia pozajelitowego w tygodniu. * różnica statystycznie znacząca w stosunku do pacjentów całkowicie zależnych od żywienia pozajelitowego, $p=0,0001$; test t-Studenta.

Ogół pacjentów n = 29	Średnie stężenie cytruliny we krwi (µmol/L)	Ilość dni stosowania żywienia pozajelitowego w tygodniu po zakończeniu badania
Całkowicie zależni od żywienia pozajelitowego n=19 (zakres)	15,3 ± 1,06 (6,1 – 18,8)	7
Częściowo zależni od żywienia pozajelitowego n=4 (zakres)	23,8 (19,0 – 30,6)	5
Odstawieni od żywienia pozajelitowego n=6 (zakres)	28,7 (19,5 – 44,9)	0
Częściowo zależni i całkowicie niezależni od żywienia pozajelitowego n=10 (zakres)	26,7 + 2,5 * (19,0 – 44,9)	0-5

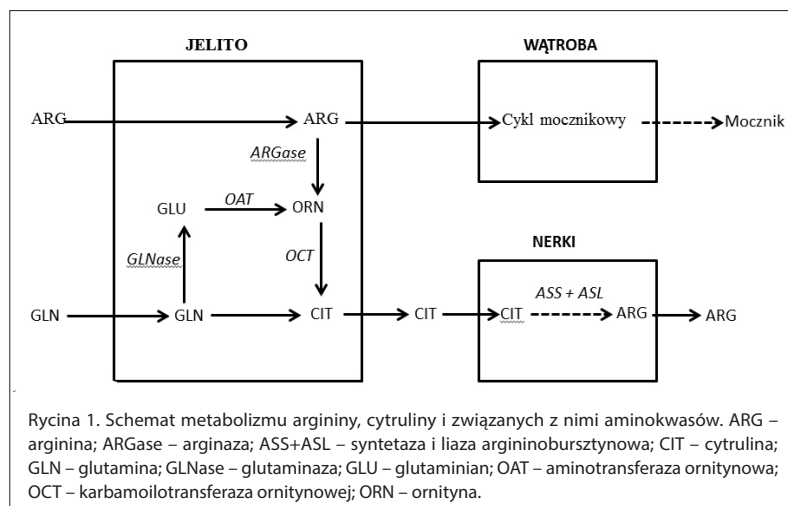
statystycznie większe w stosunku do pacjentów całkowicie zależnych od żywienia pozajelitowego ($p=0,0001$).

Poziomy cytruliny w osoczu pacjentów oraz zależność od ilości dni stosowania żywienia pozajelitowego przedstawiono w tabeli II.

Dyskusja

Żywienie pozajelitowe pozwala utrzymać przy życiu chorych po rozległej resekcji jelita cienkiego i wielu z nich umożliwia realizację planów rodzinnych, zawodowych i społecznych. Jednakże jego długotrwałe stosowanie może powodować poważne następstwa zdrowotne oraz istotnie pogarszać jakość życia. Najpoważniejszym powikłaniem, obarczonym ryzykiem zgonu jest odcewnikowe zakażenie krwi [7], będące bezpośrednim zagrożeniem życia, zaburzającym przebieg żywienia, wymagającym hospitalizacji, znacznie zwiększającym koszty leczenia. W przebiegu długotrwałego żywienia pozajelitowego mogą rozwinąć się powikłania metaboliczne, będące często skutkiem niedostosowania suplementacji pozajelitowej do aktualnego zapotrzebowania chorego oraz narządowe, wśród których najczęściej obserwuje się zaburzenia wątrobowe [8] oraz chorobę metaboliczną kości [9].

Dlatego dostosowanie wielkości podaży pozajelitowej do zmieniającej się w przebiegu adaptacji wydolności jelita, poprzez redukcję częstotliwości podawania żywienia pozajelitowego ma istotny wpływ na zmniejszenie ryzyka powikłań metabolicznych i narządowych, jak również zakażeń odcewnikowych (zmniejszenie liczby podłączeń), obniżenie kosztów związanych ze stosowaniem żywienia pozajelitowego jak i leczeniem opisanych wyżej powikłań, oraz na poprawę jakości życia pacjenta. Liczba podłączeń żywienia pozajelitowego w tygodniu zależy od długości i zdolności adaptacyjnych pozostałego po resekcji jelita cienkiego. Obecnie nie ma rutynowo stosowanego parametru określającego zdolność jelita do wchłaniania składników żywieniowych. Cytrulina, ze względu na swój metabolizm, ma wszelkie właściwości by stać się rutynowo stosowanym markerem funkcjonalności jelit, a co za tym idzie prognostykiem odstawienia żywienia pozajelitowego. Cytrulina jest wytwarzana przez enterocyty głównie z glutaminy [10], oraz



z argininy [11]. Ze względu na minimalną aktywność w jelicie syntetazy argininobursztynianowej (enzymu metabolizującego cytrulinę), jest ona uwalniana bezpośrednio do krążenia wrotnego [10], z którego, w przeciwieństwie do pozostałych aminokwasów, nie jest wychwytywana przez hepatocyty [12]. Cytrulina dostaje się do nerek, które przekształcają ją z powrotem w argininę. Cykl przemian biochemicznych cytruliny przedstawiony jest na Ryc.1. Ponieważ jedynym źródłem egzogennym cytruliny jest arbuź [13], którego spożycie jest ograniczone i łatwe do kontroli, oznaczone w odpowiednich warunkach stężenie cytruliny w osoczu całkowicie odzwierciedla ilość tego aminokwasu wyprodukowaną przez enterocyty. W następstwie wycięcia jelita cienkiego masa enterocytów zmniejsza się, a obserwowana hipocytrulinemia jest proporcjonalna do rozległości resekcji i stanu funkcjonalnego jelita [4, 5].

Dotychczasowe prace skupiają się głównie na opracowaniu wartości stężenia cytruliny pozwalającej na wyznaczenie granicy pomiędzy uzyskaniem całkowitej autonomii od żywienia pozajelitowego a zależnością od żywienia pozajelitowego. Jak wspomnieliśmy powyżej, redukcja żywienia pozajelitowego nawet o jeden dzień w tygodniu ma pozytywne konsekwencje dla zdrowia pacjenta jak i zmniejszenie kosztów związanych z tym sposobem leczenia.

Stężenie cytruliny w osoczu zdrowych ludzi wynosi ok. 40 $\mu\text{mol/L}$ [12]. Parametr ten jest uznanym, potwierdzonym wieloma pracami, markerem długości jelita cienkiego, ale jego wartość prognostyczna efektu adaptacji pozostałego po resekcji jelita cienkiego nie jest w pełni poznana. Przyjęto że wartość cytruliny we krwi 20 $\mu\text{mol/L}$ u dorosłych [4, 5] i 15 $\mu\text{mol/L}$ u dzieci [14] są wartościami stężeń rozróżniającymi zależność od żywienia pozajelitowego całkowitą od przejściowej. Jednakże nie ma podstaw by uważać te wartości jako jednoznaczne wskazanie do odstawienia żywienia pozajelitowego. Wg Rhoads i wsp. [15] poziom 19 $\mu\text{mol/L}$ cytruliny we krwi jest prognostykiem odstawienia żywienia pozajelitowego u dzieci. Prace oceniające to zagadnienie są bardzo rzadkie i niespójne co do wniosków.

Nasze pilotowe badanie sugeruje, że wartość 20 $\mu\text{mol/L}$ nie może być uznana jako stężenie klasyfikujące do całkowitego odstawienia żywienia pozajelitowego u dorosłych pacjentów. Wprawdzie u pacjentów, u których stężenie cytruliny we krwi osiągnęło

wartość > 20 $\mu\text{mol/L}$ było możliwe zmniejszenie częstotliwości podawania żywienia pozajelitowego, ale do dnia dzisiejszego pacjenci ci nie są w pełni od niego niezależni.

Dopiero średnia wartość stężenia cytruliny 28 $\mu\text{mol/L}$ pozwoliła na uzyskanie autonomii żywieniowej.

U wszystkich pacjentów, u których możliwe było odstawienie lub zmniejszenie częstotliwości podawania żywienia pozajelitowego szacunkowa długość pozostawionego jelita cienkiego przekraczała 50 cm, u większości 100 cm. Jednak u czterech pacjentów z udokumentowaną długością jelita powyżej 100 cm i u których stężenie cytruliny wyniosło poniżej 20 $\mu\text{mol/L}$, nie udało się zredukować podaży drogą pozajelitową. Potwierdza to naszą obserwację, że

cytrulina może być wskaźnikiem prognostycznym dla odzyskania autonomii pokarmowej chorych z zespołem krótkiego jelita odpowiedniejszym niż bezwzględna długość pozostawionego jelita. Dalsze wieloosrodkowe badania z dużą ilością pacjentów, pozwoliłyby na uzyskanie wiarygodnej wartości stężenia cytruliny, która mogłaby być stosowana nie tylko jako marker odstawienia żywienia pozajelitowego, ale również jako prognostyk zmniejszenia częstości jego podawania.

Wnioski

Opracowanie parametru pozwalającego na prognozę leczenia żywieniowego i częściowe odstawienie od żywienia pozajelitowego w wymierny sposób wpłynie nie tylko na komfort życia pacjenta, lecz również na zmniejszenie liczby powikłań oraz koszty związane z samym żywieniem jak i leczeniem powikłań. Nasze pilotowe badanie pokazało, że cytrulina może być przydatnym parametrem prognostycznym pomocnym w klasyfikacji pacjenta do redukcji lub odstawienia żywienia pozajelitowego u chorych z zespołem krótkiego jelita.

Piśmiennictwo

1. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. 2017; 36:49–64.
2. Lopez Tejero MD, Virgili N, Targarona J, et al. Apo AIV and citrulline plasma concentrations in short bowel syndrome patients: the influence of short bowel anatomy. *PLoS One*. 2016; 30; 11(9): e0163762.
3. Tappenden KA. Intestinal adaptation following resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38(1 Suppl): 23S–31S.
4. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier, et al. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*. 2000; 119(6): 1496–505.
5. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr*. 2008; 27(3): 328–339.
6. Kilpatrick I. C. (1991) Rapid, automated HPLC analysis of neuroactive and other amino acids in microdissected brain regions and brain slice superfusates using fluorimetric detection. In *Neuroendocrine Research Methods* (ed. Grenstein B.), pp. 555–578. Harwood Academic, London.
7. Tribler S, Brandt CF, Hvistendhal M, et al. Catheter-related bloodstream infections in adults receiving home parenteral nutrition: substantial differences in incidence comparing a strict microbiological to a clinically based diagnosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018; 42(2): 393-402.

8. Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition – Hepatology. *Clin Nutr.* 2009; 28: 436-444.
9. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr.* 2009; 28: 467-479.
10. Castillo L, Sanchez M, Vogt J, et al. Plasma arginine, citrulline, and ornithine kinetics in adults, with observations on nitric oxide synthesis. *Am J Physiol.* 1995; 268(2 Pt 1): E360-367.
11. Bahri S, Zerrouk N, Aussel C, et al. Citrulline: from metabolism to therapeutic use. *Nutrition.* 2013; 29: 479-484.
12. Breuillard C, Cynober L, Moinard C. Citrulline and nitrogen homeostasis: an overview *Amino Acids.* 2015; 47(4) 685-691.
13. Rimando AM, Perkins-Veazie PM. Determination of citrulline in watermelon. *J Chromatogr.* 2005; 1078: 196-200.
14. Fitzgibbons S, Ching YA, Valim C, et al. Relationship between serum citrulline levels and progression to parenteral nutrition independence in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2009; 44(5): 928-932.
15. Rhoads JM, Plunkett E, Galanko J, et al. Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr.* 2005; 146(4): 542-547.

Autor do korespondencji:

dr n. farm. Sylwia Osowska
Klinika Chirurgii Ogólnej i Żywienia Klinicznego
00-416 Warszawa, ul. Czerniakowska 231
Tel. +48 22 5841348
e-mail: sylwia.osowska@wum.edu.pl

Otrzymano: 21.02.2018

Akceptacja do druku: 28.03.2018

Nie zgłoszono sprzeczności interesów

