

Izabela Gelisk Pereira

izabelagelisk@outlook.com

Graduanda em Nutrição pela Faculdade Regional da Bahia.

Izabela Aparecida Rodrigues Ferraz

izabelaferraz2117@gmail.com

Doutoranda em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMS.

Faculdade Adventista da Bahia

BR 101, Km 197 – Caixa Postal 18 – Capoeiruçu - CEP:
44300-000 - Cachoeira, BA

Revista Brasileira de Saúde Funcional
REBRASF

SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS ASSOCIADAS À DISBIOSE INTESTINAL

*SUPPLEMENTATION OF GLUTAMINE IN THE TREATMENT
OF DISEASES ASSOCIATED WITH INTESTINAL DYSBIOSIS*

RESUMO

Objetivo: Definida como um desequilíbrio na composição da comunidade microbiana, a disbiose intestinal é capaz de destruir as relações mutualistas existentes nesse meio, comprometendo assim o estado de saúde do indivíduo. Portanto, este artigo tem como objetivo descrever informações sobre a suplementação de glutamina no tratamento de doenças relacionadas a tal desequilíbrio.

Métodos: Revisão de literatura, realizada a partir de um levantamento bibliográfico dos últimos 05 anos, nos idiomas inglês, espanhol e português, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Lilacs e Medine. Os artigos foram selecionados a partir dos seguintes descritores: Disbiose, Trato gastrointestinal, Glutamina e Hipertrofia. Foram selecionados apenas artigos completos, com metodologia bem definida e que tratassem do tema proposto. Dos 136 documentos encontrados, após exclusão de duplicados e revisões, bem como análise de seus títulos e conteúdo, 22 artigos foram mantidos por agregarem informações relevantes à revisão. **Resultados e discussão:** Foi possível verificar que a suplementação de glutamina, como parte de tratamentos alternativos em casos de doenças associadas à disbiose intestinal, surte efeitos positivos, destacando-se o alívio dos sintomas, estímulo e desenvolvimento do sistema imunológico, aumento de massa muscular e melhora da integridade da parede intestinal. **Conclusão:** Apesar de já confirmada reação benéfica da suplementação desse aminoácido, seu uso aliado à terapia nutricional ainda é amplamente discutido e novas investigações são necessárias, a fim de esclarecer mais sua eficácia.

PALAVRAS-CHAVE:

Trato Gastrointestinal; Disbiose; Glutamina; Hipertrofia.

ABSTRACT

Objective: Defined as an imbalance in the composition of the microbial community, the intestinal dysbiosis is able to destroy the mutualist relations existing in this rather compromising the individual health. Therefore, this article aims to describe the glutamine supplementation in the treatment of diseases related to such imbalance. **Methods:** Literature review carried out based on a bibliographic survey in the last 5 years in the English, Spanish and Portuguese languages, in the databases PubMed, Lilacs and Medline. The articles were selected from the following descriptors: Dysbiosis, Gastrointestinal Tract, Glutamine and Hypertrophy. We selected only complete articles, with a well defined methodology and dealing with the proposed theme. Of the 136 documents found, after exclusion of duplicates and revisions and after analysis their titles and content, 22 articles were maintained. **Results and discussion:** The glutamine supplementation, as part of alternative treatment in cases of diseases associated with intestinal dysbiosis, has positive effects, as the relief of symptoms, stimulation and development of immune system, increase of muscle mass and improvement of Integrity of the intestinal wall. **Conclusion:** Although the benefits of glutamine supplementation its use allied with nutritional therapy is still widely discussed and further investigations are necessary.

KEYWORDS:

Dysbiosis; Gastrointestinal Tract; Glutamine; Hypertrophy.

RESUMEN

Objetivo: Se define como un desequilibrio en la composición de la comunidad microbiana, una disbiosis intestinal es capaz de destruir las relaciones mutuas existentes en ese ambiente, comprometiendo así la salud del individuo. Así que este artículo es describir la información acerca de un objeto suplementación de glutamina y sin tratamiento de enfermedades relacionadas con tal desequilibrio. **Métodos:** Revisión de la literatura realizada a partir de una revisión de la literatura de los últimos 05 años, en Inglés, español y portugués, en bases de datos electrónicas PubMed, Lilacs y Medine. Los artículos fueron seleccionados de los siguientes descriptores: disbiosis, el tracto gastrointestinal, la glutamina y la hipertrofia. Se seleccionaron sólo artículos completos con bien definidos y el tratamiento de la metodología tema propuesto. De los 136 documentos encontrados después de la eliminación de datos duplicados y opiniones, así como el análisis de sus títulos y contenidos, 22 artículos se mantuvieron mediante la agregación de información relevante para la revisión. **Resultados y discusión:** estudio de caso glutamina como parte de tratamientos alternativos en los casos de enfermedades asociadas con la disbiosis intestinal, monstruo cabo efectos positivos, especialmente alivio de los síntomas, la estimulación y el desarrollo del sistema inmune, la masa muscular aumentaron y mejoraron integridad de la pared intestinal. **Conclusión:** La reducción de la probabilidad de reacción beneficioso de la administración de suplementos de aminoácidos, el uso aliado en la terapia nutricional es aún ampliamente discutido y más investigaciones son significativos.

PALABRAS CLAVE:

Disbiose; Tracto Gastrointestinal; Glutamina; Hipertrofia.

1. INTRODUÇÃO

Microbiota intestinal (MI) é definida como a totalidade de microrganismos existentes no intestino humano.^[1] Sua formação inclui trilhões de bactérias, fungos e vírus e seu elemento genético, representado por um número 100 vezes maior do que o próprio genoma humano, é denominado microbioma.^[2]

A MI desempenha um papel fundamental na saúde humana, por atuar, de maneira dinâmica, como uma barreira contra a invasão de patógenos, além de exercer funções metabólicas e estimular o desenvolvimento do sistema imunológico (SI).^[3]

Principalmente em países ocidentais – considerando a prática mais recorrente de maus hábitos alimentares, atividade física reduzida ou ausente e uso constante e desregular de antibióticos e suplementos nutricionais – as doenças crônicas já afligem mais de 50% da população adulta, incluindo casos de alergias, obesidade e doença inflamatória intestinal e sabe-se cada vez mais que o microbioma é um contribuinte necessário, se não suficiente, para mediar o desenvolvimento e/ou a progressão dessas condições clínicas, geralmente complexas em termos de patogênese e complicações.^[1,4]

Com o desenvolvimento de novas técnicas de pesquisa, como sequenciamentos de alto débito e análises bioinformáticas, é possível a identificação de novas espécies de microrganismos e dos genes codificados em seus genomas, tornando a complexidade e as diversas funções da MI cada vez mais conhecidas.^[1,5] No entanto, a disbiose, ou seja, o desequilíbrio entre o número de bactérias protetoras e agressoras torna o trato gastrointestinal (TGI) mais vulnerável e, apesar de tais avanços científicos, a definição correta de um intestino ‘saúdável’ permanece ainda pouco elucidada.^[1]

A manipulação dietética é uma das capacidades de um nutricionista para buscar exercer um impacto positivo sobre a saúde do TGI, possivelmente minimizando o uso de fármacos e tratamentos invasivos no futuro.^[6] Diversas estratégias já são aplicadas como parte da Terapia Nutricional (TN) no tratamento da disbiose, principalmente das doenças associadas a esse desequilíbrio, e entre tais estratégias inclui-se também a suplementação de Glutamina (GLN), um aminoácido (AA) considerado apenas condicionalmente essencial, porém extremamente importante em diversos processos metabólicos, capaz de auxiliar na funcionalidade das barreiras da mucosa intestinal e fundamental também para o bom desenvolvimento de tecido muscular. ^[7,8,9,10]

Considerando a necessidade de uma maior elucidação sobre as funções desse AA na MI e sobre o impacto de seu uso como parte da estratégia da equipe multidisciplinar no tratamento de certas patologias, a presente revisão de literatura tem como objetivo descrever informações sobre a suplementação de glutamina no tratamento de doenças relacionadas à disbiose intestinal.

2. MÉTODO DE PESQUISA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura com abordagem descritiva, utilizando as bases de dados Pubmed (National Library of Medicine), Lilacs (Literatura Latino-americana em Ciências da Saúde) e Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), com os seguintes descritores de assunto: Disbiose; Trato gastrointestinal; Glutamina; Hipertrofia.

A pesquisa foi realizada a partir do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e foi utilizado o operador booleano AND entre os descritores de assunto, a fim de ampliar os resultados de busca.

Os critérios de inclusão incluíram periódicos disponíveis na íntegra, que versassem sobre o assunto especificado, nos idiomas português, inglês ou espanhol e com recorte temporal de cinco anos (2012-2017), considerando o fato de que publicações anteriores a tal período possuem informações já defasadas a respeito do tema.

Foram inicialmente encontrados 136 periódicos em meio eletrônico, especificamente 94 na PubMed, 41 na Medline e 1 na Lilacs. Foram excluídos durante análise preliminar os periódicos duplicados, revisões sistemáticas ou não disponíveis na íntegra. Em seguida, após análise mais criteriosa dos títulos e resumos, foram descartados também aqueles que não possuísem informação relevante para atingir o objetivo deste trabalho, permanecendo, ao final, 22 documentos.

Os 22 artigos selecionados ao final foram alvo de leitura analítica com posterior organização e apresentação por temas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

COLONIZAÇÃO DO TRATO GASTROINTESTINAL

A colonização bacteriana existente no TGI desenvolveu uma relação de benefício mútuo com seu hospedeiro humano ao longo do tempo, portanto é a responsável pelo fornecimento de substrato energia para as células.^[1]

Tal ecossistema é composto por bactérias inócuas simbióticas e patógenos potenciais e, embora já tenham sido descritos mais de 100 filos bacterianos, a MI de um humano adulto é composta predominantemente por Bacteroidetes e Firmicutes, e em menor parcela (cerca de 2%) por Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria.^[2,3,4]

Quanto ao início dessa colonização, constata-se que, pelo menos em parte, é originado durante o nascimento e até mesmo o mecônio neonatal (muco constituído das primeiras fezes eliminadas

pelo feto) já abriga uma comunidade microbiana simples.^[1,12]

Ao nascer, há uma demanda significativa e imediata sobre o TGI para digerir e absorver nutrientes, a fim de manter elevada a taxa de crescimento no recém-nascido e a integridade das células epiteliais do intestino.^[3] Sugere-se que o parto vaginal é capaz de conferir maior proteção ao recém-nascido, pois o mesmo adquire maior concentração de lactobacilos em sua microbiota inicial, semelhante ao ecossistema vaginal e, em contraste, o parto por cesariana resulta em uma maior colonização de bactérias potencialmente prejudiciais, tipicamente encontradas da pele da mãe, como *Staphylococcus* e *Propionibacterium* spp.^[1]

Os produtos e metabólitos da MI também são capazes de promover benefícios metabólicos, tais como redução do peso corporal e adiposidade, controle de glicose e consequente melhora da sensibilidade à insulina.^[2,3] Alguns estudos realizados em animais supõem também o conceito de que a MI é capaz de regular os circuitos neurais da ligação “intestino-cérebro” influenciando o comportamento emocional do hospedeiro.^[3]

A grande diversidade dessa MI ocorre nos primeiros três anos de vida e geralmente se estabiliza após esse período, portanto as variações interpessoais são maiores entre as crianças do que entre os adultos. Além disso, indivíduos de diferentes áreas geográficas, por conta de diferentes hábitos de vida, também exibem colonização da MI diferente.^[12]

Os hábitos alimentares ao longo da vida têm um impacto significativo sobre a composição e função do microbioma intestinal humano, portanto padrões alimentares devem ser considerados na tentativa de compreender o impacto de micróbios do intestino sobre ações do cérebro e do organismo como um todo.^[2] Estudos apresentam que alterações na dieta são capazes de modificar tal composição microbiológica. Uma dieta rica em proteínas e gorduras animais, por exemplo, favorece crescimento de *Bacteroides* e, em contrapartida, uma dieta vegetariana ou com alta concentração de monossacáridos favorece a abundância de *Prevotella*.^[2]

Um estudo experimental, realizado através da análise de biópsia intestinal de babuínos, demonstrou que o envelhecimento altera a contractilidade do músculo liso intestinal, bem como inervações neurais da musculatura do TGI.^[13] Apesar da necessidade de compreender como o envelhecimento contribui para o aumento da susceptibilidade do TGI, ainda há uma escassez de estudos com humanos que investiguem tal fator-chave.^[13]

O impacto da alimentação sobre o microbioma é uma área de intenso estudo científico atualmente e é crescente o número de pesquisas englobando os efeitos metabólicos e sua relação com obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares e outras patologias com número alarmante de casos pelo mundo.^[2,11]

INTERAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM SISTEMA IMUNITÁRIO

O SI é profundamente regulado pela MI, direta ou indiretamente, através da atividade de células do epitélio intestinal.^[11] O diálogo entre o hospedeiro e a MI desempenha um papel fundamental

no desenvolvimento eficiente desse SI, pois a interação com o ambiente externo e seus antígenos ocorre principalmente no TGI.^[12] Esse sistema é exposto constantemente a uma grande variedade de antígenos, essenciais para a maturação do sistema imune inato e programação do sistema imune adaptativo.^[3]

A MI fornece uma linha crucial de defesa contra a colonização de patógenos, competindo por locais na superfície do epitélio intestinal e nutrientes em seu nicho ecológico.^[9] Além disso, eles podem produzir peptídeos antimicrobianos, tais como bacteriocinas e regular a produção da mucosa intestinal por células caliciformes. Este último pode inibir a adesão bacteriana às células epiteliais.^[11] A MI também ajuda a manter a integridade da parede intestinal, regular a atividade dos enterócitos e restringe o acesso de antígenos externos à circulação sistêmica, protegendo o organismo contra sepse.^[9,11]

Segundo estudos, já existe comprovação de que a TN é capaz de garantir uma resposta imunitária mais adequada, enquanto a falta de estímulos nutricionais no lúmen leva a uma disfunção do tecido linfático associada a esse SI.^[4] Vários outros fatores, como o uso recorrente de antibióticos, também afetam a composição e integridade da MI do hospedeiro e, uma vez sem esse equilíbrio, os mecanismos de defesas naturais do organismo são reduzidos, desencadeando um crescimento exacerbado de microrganismos patógenos e uma resposta inflamatória anormal, como acontece, por exemplo, para as doenças inflamatórias intestinais.^[3,4]

DISBIOSE INTESTINAL

A disbiose, ou seja, o desequilíbrio da MI, induzida principalmente pelo estilo de vida, tem sido amplamente considerada na crescente incidência de doenças inflamatórias, como alergias, doença inflamatória intestinal e até mesmo a obesidade.^[4,5]

De fato, indivíduos provenientes de diferentes áreas geográficas exibem colonização bacteriana intestinal diferente e entre as principais causas consideradas atualmente, a alimentação parece ter uma forte influência.^[4,13] A dieta ocidental, por exemplo, composta principalmente de alto teor de gordura e açúcares e baixo teor de fibras alimentares, induz o indivíduo ao desenvolvimento dessa patologia, com diminuição da abundância de bactérias produtoras de butirato e aumento de patógenos oportunistas.^[4,11]

Na obesidade, onde a pandemia já afeta mais de 500 milhões de pessoas em todo o mundo e mais da metade desses indivíduos desenvolvem síndrome metabólica, diversos estudos atuais indicam que a diminuição da adiposidade nesses indivíduos está associada ao aumento da diversidade de micróbios simbióticos no intestino e a translocação dessa MI tem sido proposta, a fim de reduzir a adiposidade e endotoxemia metabólica, para melhorar a absorção de nutrientes, eletrólitos e água.^[1,2,15]

Estudos demonstraram também a necessidade de manipulação da MI para melhora de casos de doenças intestinais, como síndrome do intestino irritável, onde há níveis reduzidos de espécies de

Lactobacillus e *Bifidobacterium* no intestino.^[5] É provável que essa baixa diversidade de bactérias benéficas desempenhe um papel importante ao permitir que os micróbios prejudiciais tenham acesso à superfície epitelial.^[5,16]

SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA NA TERAPIA NUTRICIONAL DA DISBIOSE INTESTINAL

A TN em doenças acompanhadas por disfunções intestinais reage diretamente na barreira intestinal e sistema imunológico, promovendo a cicatrização de feridas, regulando células T e B, melhorando a defesa da mucosa contra bactérias oportunistas e sepse.^[8] Diversos agentes nutricionais são testados nessas doenças intestinais como parte de tratamentos alternativos, incluindo nutrientes antioxidantes (vitaminas A, C e E, selênio e zinco), ácidos graxos, fibras, probióticos e AA.^[8,16]

Nutricionalmente, os AA são classificados como essenciais ou não essenciais, entretanto a fase de maturação do indivíduo e seu estado de saúde afetam a essencialidade desses compostos.^[6,16] Estes AA são capazes de desempenhar papéis fundamentais em todo o organismo como reguladores fisiológicos e especialmente no TGI, suas propriedades físico-químicas e sua concentração podem afetar as funções mecânicas, hormonais e neuroendócrinos desse sistema.^[6] Está bem estabelecido que o crescimento fetal é influenciado pela disponibilidade de aminoácidos fetais (AA) e a nutrição materna não deve ser considerada como o único fator de impacto nesse crescimento fetal e muscular.^[9]

É importante notar também a capacidade desses AA em sinalizar vias metabólicas, regulando o crescimento muscular através de alterações de suas concentrações intracelulares.^[9] Portanto, a redução do peso músculo esquelético está diretamente associada a uma possível redução dessa concentração de AA livre no músculo, como valina, arginina e a glutamina.^[9,10]

A GLN, um AA considerado condicionalmente essencial e mais abundante no corpo humano, é um composto extremamente importante no metabolismo e transporte de nutrientes, funções imunes e integridade intestinal, e uma dieta enriquecida com GLN, especialmente associada a outros AA pode também aumentar as atividades de transporte de borda em escova, além de melhorar o desempenho dos enterócitos.^[6,7,15,16]

Possui também a capacidade de auxiliar no processo de desenvolvimento e crescimento de massa muscular. Alguns estudos clínicos sugerem que exista até mesmo uma possível associação entre mutações em genes contendo GLN e outros AA com o desenvolvimento de cardiomiopatia hipertrófica, doença genética autossômica, caracterizada por hipertrofia desregulada das fibras miocárdicas e sua consequente fibrose.^[17,18,19]

Entre as patologias associadas ao TGI, um estudo experimental com ratos, após análise do perfil sérico de AA em colite induzida, evidenciou também que a suplementação de GLN, isolada ou combinada à arginina, produz resultados positivos no tratamento da inflamação intestinal reduzindo a infiltração de macrófagos na cavidade peritoneal e diminuindo a produção de

citocinas pró-inflamatórias no cólon.^[16] No entanto, antes de sua utilização em aplicações clínicas, é recomendada maior investigação do tempo, dose e meios adequados de suplementação desse e de outros AA para otimizar suas funções.^[16]

Soluções imunoestimulantes de nutrição enteral (enriquecido com GLN, ômega 3 e nucleotídeos), bem como a administração de GLN e outros nutrientes promovem maior oferta desse AA às células, reduzindo suas concentrações no plasma ou no meio intracelular, algo que geralmente ocorre após eventos de grande estresse metabólico ou enfermidades como: dengue, câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida, queimaduras, cirurgias, entre outros.^[8,20] Isso é possível devido à alteração provocada pela GLN no metabolismo de macronutrientes, levando à maior absorção destes pelas células.^[7,8,15]

Um efeito de reparo intestinal foi observado em um estudo duplo cego, com uso de GLN, de forma isolada e combinada com vitamina A e zinco em crianças acometidas com desnutrição em Fortaleza-CE, onde, apesar da função da barreira intestinal não ter sofrido mudança significativa, notou-se uma melhora do crescimento e maturação das crianças e redução do quadro clínico de diarreia e infecções entéricas a longo prazo.^[20]

Além disso, a suplementação de GLN já também demonstrou resultados benéficos ao reduzir os sintomas em determinadas condições onde a expressão fenotípica de doença associada à disbiose intestinal, como de síndrome do intestino irritável, doenças hepáticas e doença de Crohn.^[3,6,15,21,22] No entanto, novas investigações são necessárias para esclarecer mais sobre dose, tempo e via de administração da GLN, a fim de garantir melhor qualidade de vida desses pacientes.

4. CONCLUSÃO

Os estudos analisados são convergentes ao afirmar que a suplementação de GLN isolada ou aliada a outros nutrientes é benéfica no tratamento das patologias avaliadas, contribuindo, mesmo que de forma sucinta, na melhoria dos sintomas apresentados, além de propiciar uma perda ponderal e ganho de massa muscular em obesos, quando associada à mudança positiva de hábitos de vida. Embora exista tal consenso, alguns problemas metodológicos são apresentados nos documentos pesquisados como heterogeneidade de idade e o uso de protocolos não validados ou reconhecidos pela comunidade científica. Conceitualmente, a análise de padrões alimentares de uma maneira mais abrangente poderia prever melhor o risco de desenvolvimento de doenças do que a análise de nutrientes ou de alimentos isolados, visto que o efeito cumulativo de múltiplos nutrientes incluídos em um padrão alimentar seria mais bem detectado.

Consequentemente, isso pode ser proposto como complemento à TN, nas estratégias dietéticas, uma vez que a GLN, associada a outros imunonutrientes ou a diferentes espécies probióticas, pode exercer diferentes efeitos sobre a MI. No entanto, é sugerida a realização de mais estudos para lançar luz sobre as doses que devem ser utilizadas e seu tempo de uso.

REFERÊNCIAS

1. Chang C; Lin H. Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. New Mexico, USA. (30) 2016: 3-4.
2. Galland L. The Gut microbiome and the brain. *Journal of Medicinal Food*. New York, USA. Vol 17 (12) 2014: 1261-63.
3. Putignani L, et al. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatric Research*. Rome, Italy. 76 (1) July, 2014: 2-7.
4. Schippa S; Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: Impact on human health. *Nutrients*. (6) 2014: 5786-5805.
5. Bienenstock J; Kunze W; Forsythe P. Microbiota and the gut-brain axis. *Nutrition Reviews*. Ontario, Canadá. Vol 73 (S1) 2015: 28-31.
6. Jacobi SK; Odle J. Nutritional factors influencing intestinal health of the neonate. *American Society for Nutrition*. North Carolina, USA. (3) 2012: 687-96.
7. Holecek M. Side effects of long-term glutamine supplementation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 37 (5) Set, 2013; 607-16
8. Anastasilakis CD; Ioannidis O; Gkiomisi AI; Botsios D. Artificial nutrition and intestinal mucosal barrier functionality. *Digestion*. Basel, Alemanha. 88 Nov, 2013: 193-208.
9. Sales F., et al. Muscle free amino acid profiles are related to differences in skeletal muscle growth between single and twin ovine fetuses near term. *SpringerPlus* 2(1) 2013: 483.
10. Lowery, RP., et al. Effects of 8 weeks of Xpand® 2X pre workout supplementation on skeletal muscle hypertrophy, lean body mass, and strength in resistance trained males. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 10(1) 2013: 44.
11. Haque TR; Barritt IV AS. Intestinal microbiota in liver disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. North Carolina, USA. (30) 2016: 133-42.
12. Tran L; Meerveld BGV. Age-associated remodeling of the intestinal epithelial barrier. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 9 (68) Set, 2013: 1045–1056.
13. Rescigno M. Intestinal microbiota and its effects on the immune system. *Cellular Microbiology*. 16 (7) 2014: 1004-13.
14. Walker WA. Intestinal colonization and programming of the intestinal immune response. *J Clin Gastroenterol*. (48) Nov, 2015: 8 p.
15. Zuhl M; Dokladny K; Mermier C; Schneider S; Salgado R; Moseley P. The effects of acute oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and heat shock protein expression in peripheral blood mononuclear cells. *Cell Stress and Chaperones International*. (20) 2015: 85–93.
16. Ren W, et al. Serum amino acids profile and the beneficial Effects of L-arginine or L-Glutamine supplementation in dextran Sulfate sodium colitis. *Plos One*. China. 9 (2) 2014: 13 p.

17. Rani, DS., et al. High prevalence of Arginine to Glutamine substitution at 98, 141 and 162 positions in Troponin I (TNNI3) associated with hypertrophic cardiomyopathy among Indians. *BMC medical genetics*, 13(1), 69.
18. Lunde, IG., et al. Cardiac O-GlcNAc signaling is increased in hypertrophy and heart failure. *Physiological genomics*, 44(2), 2012: 162-72.
19. Ruiz-Hurtado G., et al. Mild and short-term caloric restriction prevents obesity-induced cardiomyopathy in young Zucker rats without changing in metabolites and fatty acids cardiac profile. *Frontiers in Physiology* 8; 2017.
20. Lima AAM., et al. Effects of glutamine alone or in combination with zinc and vitamin A on growth, intestinal barrier function, stress and satiety-related hormones in Brazilian shantytown children. *Clinics*. 69 (4) 2014: 225-33.
21. Zuhl MN, et al. Effects of oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and tight junction protein expression. *J Appl Physiol*. (116) 2014: 183–91.
22. Marini JC. Interrelationships between glutamine and citrulline metabolism. *Clin Nutr Metab Care*. 19 (1) Jan, 2016: 62–66.