

## بررسی تأثیر مکمل گلوتامین در مقایسه با ایزو وی بر علائم بالینی و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر

سمیرا راستگو<sup>۱</sup>، ناصر ابراهیم دریانی<sup>۲</sup>، آریتا حکمت دوست<sup>۳</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- استاد گروه گوارش و کبد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- نویسنده مسئول: استاد گروه تغذیه بالینی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیکی: a\_hekmat2000@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۷/۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۴/۱۹

### چکیده

**سابقه و هدف:** سندرم روده تحریک پذیر یک اختلال عملکردی شایع روده می‌باشد که با وجود بار سنگین اقتصادی و روانی و کاهش شدید کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به این سندرم، متأسفانه هنوز درمان قطعی برای این اختلال وجود ندارد. با توجه به این که گلوتامین قادر به کاهش نفوذ پذیری بیش از حد روده و همچنین تغییر در فلور میکروبی روده می‌باشد و احتمالاً موجب بهبود عملکرد سد روده‌ای و جمعیت میکروبی دوست‌دار روده می‌گردد، این مطالعه با هدف بررسی اثر مکمل گلوتامین در مقایسه با پروتئین ایزو وی بر علائم بالینی و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر صورت گرفت.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور با ۴۲ بیمار مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر ۱۸ تا ۷۰ سال از هر دو جنس زن و مرد به مدت ۶ هفته انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه، مکمل گلوتامین و گروه دیگر مکمل ایزو وی را به صورت ۵ گرم سه بار در روز مصرف نمودند. امتیاز شدت علائم بالینی و کیفیت زندگی داوطلبان در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** امتیاز کل شدت علائم بالینی ( $p=0/015$ )، تکرر دردهای شکمی ( $p=0/028$ ) و نارضایتی از عادات روده‌ای ( $p=0/001$ ) در گروه گلوتامین کاهش معنی‌داری نسبت به گروه مصرف‌کننده ایزو وی داشتند. به طوری که در گروه گلوتامین شدت علائم بالینی، تکرر دردهای شکمی و نارضایتی از عادات روده‌ای به ترتیب به میزان ۱۷۸، ۳۴ و ۳۷ امتیاز نسبت به ابتدای مداخله کاهش یافتند.

**نتیجه‌گیری:** مکمل گلوتامین می‌تواند به عنوان یک درمان کمکی همراه با رژیم غذایی کم FODMAPs (الیگوساکاریدها، دی‌ساکاریدها، مونوساکاریدها و پلی‌ال‌های تخمیرپذیر) برای تسکین بیشتر علائم پیشنهاد گردد.

**واژگان کلیدی:** سندرم روده تحریک‌پذیر، گلوتامین، ایزو وی، رژیم کم FODMAPs

### ● مقدمه

حرکات روده، تغییر میکروفلور کولون، رشد بیش از حد باکتری‌ها و افزایش تخمیر در روده، انتقال غیر طبیعی گازها، تحریک پذیری احشایی بیش از حد و همچنین افزایش نفوذپذیری روده از جمله فاکتورهای خطر مطرح شده برای سندرم روده تحریک‌پذیر هستند (۳، ۴).

سندرم روده تحریک‌پذیر یک اختلال عملکردی روده در غیاب دلایل ارگانی و ساختاری می‌باشد که کیفیت زندگی افراد را به شدت تحت تأثیر قرار داده و شیوع تقریبی ۲۰-۱۰ درصد در جهان دارد (۱-۳). پاتوفیزیولوژی سندرم روده تحریک‌پذیر پیچیده و چند علتی بوده و مکانیسم‌های ملکولی زمینه‌ساز این بیماری به خوبی شناخته نشده‌اند. تغییر در

مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر انجام گرفت. لذا در صورتی که مکمل گلوتامین بتواند باعث کاهش علائم بالینی در این بیماران گردد، می‌توان با گنجاندن آن در رژیم غذایی، از آن به عنوان درمان کمکی در کنار سایر درمان‌های بیماری سندرم روده تحریک پذیر استفاده کرد.

### • مواد و روش‌ها

**طراحی مطالعه:** این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بود که بر روی بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر مراجعه کننده به کلینیک گوارش و کبد از اردیبهشت تا مهرماه، سال ۱۳۹۹ در تهران انجام شد. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه شهید بهشتی به شماره (IR.SBMU.NNFTRI.REC.1398.083) تأیید شده، و همچنین در IRCT با شماره (IRCT20100524004010N28) ثبت گردیده است.

**شرکت کنندگان:** نمونه‌های این مطالعه از بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر (تشخیص بر اساس معیارهای Rome IV) مراجعه کننده به کلینیک گوارش و کبد با معیارهای زیر انتخاب شدند: سن ۱۸ تا ۷۰ سال، عدم وجود یافته پاتولوژیک در بررسی‌های گوارشی، نمایه توده بدنی در دامنه (۲۵-۱۸)، عدم هرگونه بیماری ارگانیک روده ای (تشخیص بر اساس کولونوسکوپی در ۵ سال گذشته)، عدم هرگونه عفونت روده ای (تشخیص بر اساس کشت مدفوع در نمونه مشکوک)، عدم تاریخچه پزشکی بیماری مزمن گوارشی و کولورکتال، عدم هرگونه جراحی عمده روده، عدم تاریخچه پزشکی اختلالات کبدی و کلیوی، عدم مصرف داروهای مسهل یا ضد اسهال، عدم مصرف کورتیکواستروئیدها و سرکوب کننده‌های ایمنی، عدم مصرف داروهای تغییردهنده حرکت گوارشی مانند متوکلوپرامید، سیزاپراید و مواد مخدر، عدم مصرف داروهای افزایشنده خونریزی از موکوس روده مانند آسپرین و وارفارین، عدم بارداری یا شیردهی، ورزشکار یا بستری بودن، عدم مصرف نیکوتین و مشتقات آن در ۶ ماه گذشته، عدم مصرف داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی در هفته گذشته (اثر بر نفوذپذیری روده)، عدم اختلال شدید روانی و رفتاری. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل تغییر رژیم غذایی در طول مطالعه، عدم تمایل به ادامه همکاری، عدم بهبود علائم بیمار ۲ هفته پس از رعایت رژیم، بارداری حین مطالعه، مصرف شیرین کننده‌های مصنوعی (اثر بر نفوذپذیری روده) ۲ روز قبل از ورود به مطالعه و حین آن و همچنین مصرف پروبیوتیک‌ها، فرآورده‌های حاوی پروبیوتیک،

مهمترین هدف درمانی در بیماران مبتلا به سندرم روده ی تحریک پذیر، کاهش و تسکین علائم عمومی بیماری است (۴). داروهای مورد استفاده فعلی در درمان سندرم روده تحریک پذیر تأثیر و کارایی اندکی داشته و موجب درمان یا تسکین کامل دردها نمی‌شوند. آنتی بیوتیک‌ها، ضداسپاسم‌ها و داروهای ضد افسردگی از جمله داروهای مورد استفاده در این سندرم هستند. از درمان‌های غیر دارویی نیز می‌توان به دستکاری در رژیم غذایی اشاره کرد (۴، ۳).

در طی سالیان گذشته، مطالعات متعددی برای یافتن راهکارهای درمانی برای سندرم روده تحریک پذیر صورت گرفته است ولی متاسفانه هنوز درمان قطعی برای این اختلال شایع وجود ندارد (۷-۵). با این وجود، مدیریت تغذیه‌ای به عنوان ابزاری کلیدی در درمان این بیماری مطرح شده است (۸). مطالعات نشان داده اند که رژیم کم FODMAPs (الیگو ساکاریدها، دی ساکاریدها، مونو ساکاریدها و پلی‌ال‌های تخمیرپذیر) از طریق کاهش کربوهیدرات‌های کوتاه زنجیر که جذب کمی دارند و در روده تخمیر شده و تولید گاز می‌کنند، باعث کاهش شدت علائم سندرم روده تحریک پذیر می‌شود (۴-۱). با این وجود این رژیم نیز نتوانسته است موجب بهبود کامل علائم سندرم روده تحریک پذیر گردد و بیشترین تأثیر را در تسکین درد و اتساع شکمی داشته است (۹).

گلوتامین فراوان ترین و پرکاربردترین اسید آمینه در بدن بوده، به گونه‌ای که در سلامتی و بیماری میزان مصرف این اسید آمینه توسط سلول‌ها مشابه یا بیشتر از گلوکز است (۱۰) برخی از مطالعات گزارش کرده‌اند که مکمل گلوتامین با کاهش استرس اکسیداتیو، پاسخ التهابی و افزایش سنتز پروتئین در روده می‌تواند باعث کاهش اختلال عملکرد سد روده ای و محافظت از موکوس مجرای گوارشی در برابر جراحی گردد (۱۲، ۱۱) در یک کارآزمایی بالینی، دریافت دهانی ۱۵ گرم مکمل گلوتامین به مدت ۸ هفته موجب بهبود عادات روده ای و همچنین کاهش میزان نفوذپذیری روده در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر پس از عفونت گردید (۱۳). بعلاوه گلوتامین ممکن است با تعدیل میکروبیوتای روده موجب کاهش بیوسنتز و بهبود عملکرد حرکتی روده شود (۱۵، ۱۴). از آنجایی که مطالعات در این زمینه بر روی بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر بسیار محدود هستند و در این مطالعات عوامل مهم و تأثیرگذار رژیمی مثل میزان FODMAPs در نظر گرفته نشده‌اند، این مطالعه با هدف بررسی اثر مکمل گلوتامین در مقایسه با پروتئین ایزو وی بر علائم بالینی و کیفیت زندگی در بیماران

محتوای FODMAPs رژیم غذایی در مطالعات اخیر ارزیابی و محاسبه گردید (۱۷، ۱۸).

**روش اجرا:** در این مطالعه، تعداد ۴۶ بیمار واجد شرایط ورود با روش نمونه گیری آسان انتخاب گردید و سپس بر اساس جدول اعداد تصادفی که توسط کامپیوتر تهیه شده بود به دو گروه ۲۳ نفره تقسیم شدند. بیماران برحسب گروهی که در آن قرار گرفتند به مدت ۶ هفته مکمل گلو تامین یا ایزو وی دریافت کردند. بیماران در گروه گلو تامین، پودر ال-گلو تامین و در گروه ایزو وی نیز پودر پروتئین ایزو وی ساخت شرکت دارو سازی و مکمل های غذایی کارن را که از نظر شکل و رنگ کاملاً مشابه مکمل گلو تامین بود، بصورت ۵ گرم سه بار در روز به شکل حل شده در ۲۳۰ میلی لیتر آب دریافت کردند. مکمل ها توسط شخص ثالث به صورت A یا B کدگذاری شدند. در طول مطالعه، نه شرکت کنندگان و نه محققان نمی دانستند کدام گروه از کدام مکمل استفاده می کند.

#### پیامدها

**امتیاز شدت علائم سندرم روده تحریک پذیر:** در ابتدای مطالعه و نیز هفته ششم با استفاده از پرسشنامه معتبر سیستم امتیاز دهی شدت سندرم روده تحریک پذیر مورد ارزیابی قرار گرفت. این پرسشنامه مشتمل بر ۵ پرسش درباره میزان درد شکمی، تکرر درد شکمی در ۱۰ روز گذشته، میزان نفخ و اتساع شکمی، نارضایتی از عادات روده ای و میزان تداخل بیماری با زندگی روزمره می باشد که به شکل شاخص آنالوگ بینایی (VAS) ۰ تا ۱۰۰ از بیماران پرسیده و ثبت گردید و در نهایت مجموع امتیازات ۵ پرسش مذکور به عنوان امتیاز کل شدت علائم سندرم روده تحریک پذیر محاسبه گردید (۱۹).

**امتیاز کیفیت زندگی:** در ابتدای مطالعه و نیز هفته ششم ارزیابی با استفاده از پرسشنامه معتبر کیفیت زندگی در سندرم روده تحریک پذیر انجام گرفت. این پرسشنامه مشتمل بر ۳۴ پرسش به شکل شاخص پاسخ ۵ نقطه ای است که هر مورد تا ۵ امتیاز نمره می گیرد. این پرسش نامه ۸ بعد از کیفیت زندگی را تحت پوشش قرار می دهد: نارضایتی عمومی از زندگی (۸ مورد)، تداخل با انجام فعالیت فیزیکی (۷ مورد)، تصور از بدن (۴ مورد)، نگرانی از سلامتی (۳ مورد)، اجتناب از غذا (۳ مورد)، واکنش اجتماعی (۴ مورد)، نگرانی های جنسی (۲ مورد) و روابط بین فردی (۳ مورد). نمرات موارد برای بدست آوردن امتیاز کل جمع می شوند. نمرات به مقیاس ۰ تا ۱۰۰ از ۰ (کیفیت پایین زندگی) تا ۱۰۰ (حداکثر کیفیت زندگی) تبدیل می شوند. در این پژوهش، از این پرسشنامه با مصاحبه چهره به چهره اطلاعات جمع آوری شد (۲۰).

مکمل گلو تامین و ایزو وی قبیل از ورود به مطالعه و حین آن بود.

در این مطالعه بیماران بر اساس علائم بیماری و شرح حال توسط متخصص گوارش در چهار زیر گروه سندرم روده تحریک پذیر (نامشخص، اسهال، یبوست و مختلط) تقسیم بندی شدند.

#### پروتکل مطالعه

**ویزیت اول:** در این ویزیت همه بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر واجد شرایط ورود به مطالعه رضایت کتبی آگاهانه برای شرکت در مطالعه را، پس از توضیح کامل پروتکل ارائه دادند. سپس پرسشنامه سیستم امتیازدهی شدت سندرم روده تحریک پذیر جهت تعیین شدت بیماری و پرسشنامه کیفیت زندگی برای بیماران تکمیل گردید.

**ویزیت دوم:** پس از ۳ هفته شرکت کنندگان از نظر پایبندی به مصرف مکمل و همچنین مشکلاتی که در ۳ هفته گذشته با آن ها روبرو بودند، ارزیابی شدند. در ویزیت دوم پس از اطمینان از پایبندی بیمار به مصرف مکمل و رژیم غذایی برای ادامه مطالعه به بیمار برای سه هفته باقی مانده مکمل داده شد. بیمارانی که بیش از ۱۰ درصد مکمل خود را مصرف نکرده بودند از تحقیق کنار گذاشته شدند.

**ویزیت سوم:** در پایان مطالعه پرسشنامه ی سیستم امتیازدهی شدت سندرم روده تحریک پذیر و پرسشنامه کیفیت زندگی مجدداً برای بیماران تکمیل گردید و همچنین شرکت کنندگان از نظر پایبندی به مصرف مکمل مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این ویزیت همچنین عوارض جانبی که در طول مطالعه نیز مورد پرسش قرار گرفته بود ارزیابی گردید.

**رژیم غذایی:** توصیه های رژیمی توسط متخصص تغذیه به تمامی بیماران بر اساس رهنمودهای موسسه ملی تغذیه بهداشت و مراقبت (NICE) و همچنین حذف غذاهای دارای مقادیر بالای FODMAP و جایگزین کردن سایر غذاهای دارای مقادیر کم FODMAP صورت گرفت (۱۶). از هر دو گروه خواسته شد تا پایان مداخله از توصیه های رژیمی ارائه شده پیروی کنند. برای ارزیابی پیروی شرکت کنندگان از توصیه های رژیمی در پایان هفته ۲ و ۶ از بیماران سه روز یادآمد خوراک ۲۴ ساعته در مورد یک روز تعطیل و دو روز غیر تعطیل، از طریق مصاحبه حضوری و تلفنی تکمیل شد. همچنین میزان FODMAPs رژیم با استفاده از پایگاه داده ی رژیم کم FODMAPs دانشگاه Monash و گزارشات کمی از

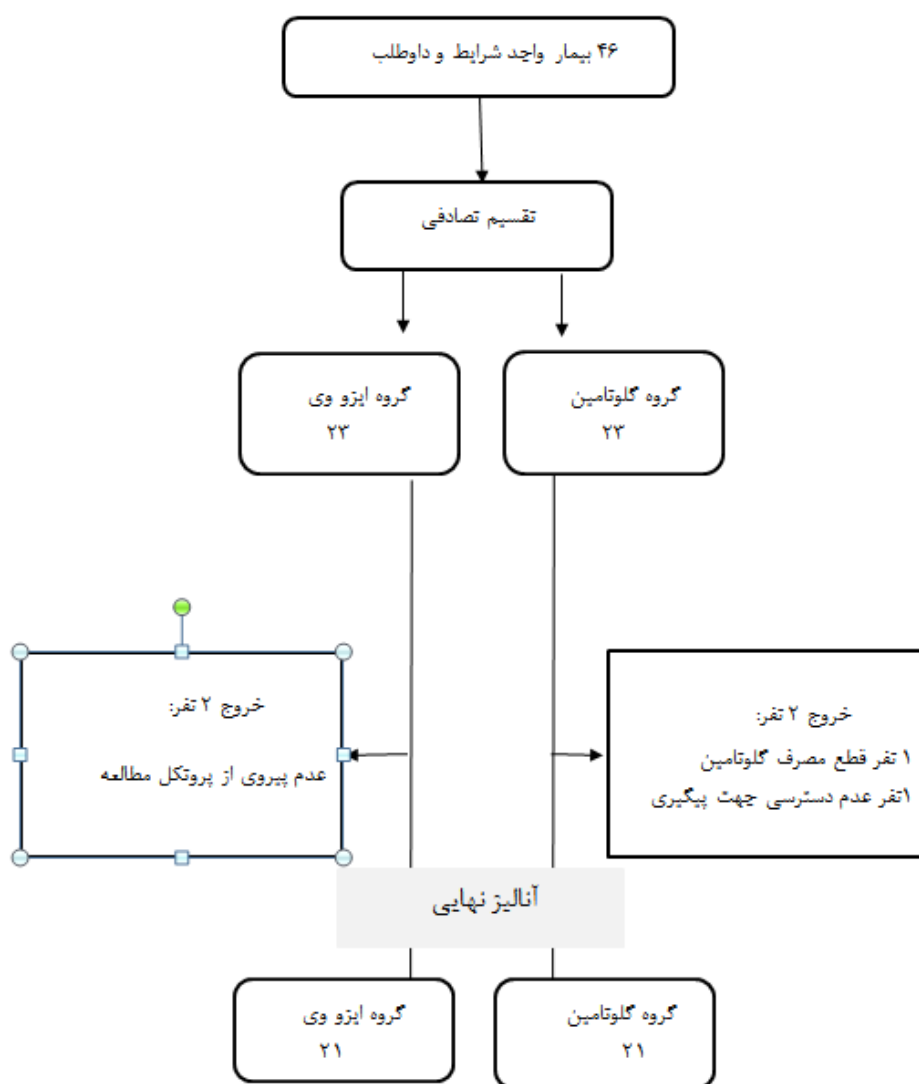
معنی داری آماری در تمامی آنالیزها به صورت  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل پرسشنامه‌های یادآمد خوراک با استفاده از نرم‌افزار تغذیه‌ای (N4) Nutritionist IV توسط کارشناس تغذیه صورت گرفت.

#### • یافته‌ها

**شرکت کنندگان:** همان طور که در تصویر ۱ دیده می‌شود، از ۴۶ بیمار واجد شرایط وارد شده به مطالعه ۲۳ نفر در گروه گلو تامین و ۲۳ نفر در گروه ایزو وی قرار گرفتند. در طول مداخله، دو نفر از گروه ایزو وی به علت عدم رعایت پروتکل مطالعه و در گروه گلوتامین نیز یک نفر به علت عدم دسترسی برای پیگیری و یک نفر به علت قطع مصرف مکمل از مطالعه خارج شدند. در هر گروه ۲۱ بیمار مطالعه را به پایان رساندند.

**آنالیزهای آماری:** تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از طریق نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ صورت گرفت. برای توصیف داده‌های کمی از گزارش میانگین (انحراف معیار) و برای توصیف داده‌های کیفی از گزارش فراوانی (در صد) استفاده شد. جهت مقایسه متغیرهای کیفی مخدوش کننده مانند جنس بین دو گروه از آزمون Chi Square استفاده شد. در مورد متغیرهای کمی ابتدا جهت بررسی نرمال بودن توزیع متغیرها از آزمون Kolmogorov smirnov استفاده شد. در صورت نرمال بودن، جهت مقایسه میانگین‌ها بین دو گروه از آزمون t مستقل استفاده شد و در صورتیکه توزیع آن‌ها نرمال نبود، جهت مقایسه میانگین‌ها بین دو گروه از آزمون Mann-Whitney استفاده گردید. از آزمون کوواریانس (ANCOVA)، برای بررسی اثر درمانی بر تغییرات بین گروه‌ها استفاده شد. سطح



شکل ۱. فلوجارت نمونه گیری

**دریافت غذایی:** بررسی نتایج حاصل از یاد آمد خوراک ۲۴ ساعته سه روزه در هفته ۲ و پایان مداخله نیز تفاوت معنی داری را بین دو گروه نشان نداد. به استثناء مصرف کافئین که در گروه ایزو وی به طور معنی داری بالاتر از گروه گلوتامین بود ( $p = 0/027$ ) (جدول ۲).

**علائم بالینی و کیفیت زندگی:** امتیاز کل شدت علائم سندرم روده تحریک پذیر، علائم بالینی به صورت جداگانه (شدت درد شکمی، تکرر درد شکمی، اتساع شکمی، نارضایتی از عادات روده ای و تداخل با زندگی) قبل و بعد از مداخله در جدول ۳ نشان داده شده است. در پایان مطالعه بهبود قابل توجهی در این متغیرها در هر دو گروه نسبت به ابتدای مطالعه مشاهده شد ( $p < 0/001$ ) برای امتیاز کل شدت علائم و امتیاز علائم به صورت جداگانه).

جدول ۴ مقایسه تغییرات قبل و بعد از مداخله را بین گروه‌های گلوتامین و ایزو وی نشان می‌دهد. مکمل یاری با گلوتامین امتیاز کل شدت علائم سندرم روده تحریک پذیر، تکرر دردهای شکمی و نارضایتی از عادات روده‌ای را در مقایسه با پروتئین ایزو وی به طور معنی داری کاهش داد (به ترتیب؛  $p = 0/015$ ؛  $p = 0/028$  و  $p = 0/001$ ). با این وجود؛ در امتیاز کیفیت زندگی بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد ( $p = 0/284$ ). در این مطالعه هیچ گونه عارضه‌ای در اثر مصرف مکمل در دو گروه گزارش نشد.

بررسی متغیرها نشان داد که تفاوت معنی داری در میانگین سن، وزن، شاخص توده بدنی، امتیاز شدت علائم سندرم روده تحریک پذیر و کیفیت زندگی در ابتدای مداخله بین گروه‌ها وجود نداشت. از نظر جنسیت و زیرگروه بیماری نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱).

**جدول ۱.** مقایسه ویژگی‌هایی شرکت کنندگان دو گروه در شروع مطالعه

متغیر	گروه گلوتامین (۲۱ نفر)	گروه ایزو وی (۲۱ نفر)	P-value*
سن	$40/60 \pm 15/85$	$35/55 \pm 8/83$	0/221
جنس			
زن	۱۳ (۶۰٪)	۱۳ (۶۰٪)	**۱
مرد	۸ (۴۰٪)	۸ (۴۰٪)	
زیرگروه IBS			۱#
یبوست	۳ (۱۵٪)	۴ (۲۰٪)	
اسهال	۱۳ (۶۰٪)	۱۳ (۶۰٪)	
مختلط	۵ (۲۵٪)	۴ (۲۰٪)	
وزن	$66/10 \pm 7/31$	$64/25 \pm 9/29$	0/488
نمایه توده بدنی (BMI)	$22/54 \pm 1/48$	$22/80 \pm 1/66$	0/143
امتیاز شدت علائم بالینی	$30.3 \pm 8.3/30$	$28.4 \pm 4.5/81$	0/373
امتیاز کیفیت زندگی	$60/20 \pm 20/66$	$63/05 \pm 10/89$	0/588

مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است. \*آزمون تی مستقل برای مقایسه بین دو گروه؛ \*\* آزمون کای اسکور برای مقایسه بین دو گروه؛ #آزمون دقیق فیشر برای مقایسه بین دو گروه؛ IBS: سندرم روده تحریک پذیر

**جدول ۲.** مقایسه میانگین و انحراف معیار دریافت‌های غذایی در افراد مورد مطالعه

متغیر	هفته دوم مطالعه		هفته ششم مطالعه		P-value*
	گروه ایزو وی	گروه گلوتامین	گروه ایزو وی	گروه گلوتامین	
انرژی (Kcal)	$1888/5 \pm 302/57$	$1799/64 \pm 231/60$	$1885/95 \pm 285/05$	$1772/05 \pm 226/64$	0/280
پروتئین (گرم)	$81/30 \pm 17/99$	$73/53 \pm 18/86$	$77/96 \pm 16/64$	$71/81 \pm 22/96$	0/170
چربی (گرم)	$67/08 \pm 13/59$	$67/40 \pm 12/99$	$65/45 \pm 12/29$	$67/14 \pm 14/15$	0/936
کربوهیدرات (گرم)	$242/26 \pm 35/53$	$224/61 \pm 39/10$	$239/70 \pm 44/88$	$223/33 \pm 39/33$	0/139
فیبر (گرم)	$12 \pm 2/86$	$11/32 \pm 3/18$	$11/71 \pm 3/64$	$11/12 \pm 3/02$	0/461
کافئین (میلی گرم)	$28/36 \pm 8/36$	$23/73 \pm 6/18$	$26/73 \pm 7/02$	$29 \pm 10/65$	0/027
FODMAP کل (گرم)	$1/72 \pm 0/87$	$1/81 \pm 1/36$	$1/50 \pm 1/03$	$1/70 \pm 1/15$	0/805

مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است. \* آزمون تی مستقل برای مقایسه بین دو گروه

جدول ۳. علائم بالینی در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر در هر دو گروه قبل و بعد از مداخله

متغیر	گروه ایزو وی (۲۱ نفر)		گروه گلوتامین (۲۱ نفر)	
	پیش از مداخله	پس از مداخله	P-value	P-value
امتیاز شدت علائم بالینی	۲۸۴ ± ۴۵/۸۱	۱۵۵/۲۵ ± ۲۹/۸۴	<۰/۰۰۱*	۳۰۳ ± ۸۳/۳۰
شدت درد شکمی	۵۶/۵۰ ± ۱۶/۱۴	۲۹/۵۰ ± ۱۲/۱۲	<۰/۰۰۱	۶۲/۵۰ ± ۱۶/۱۴
تکرر دردهای شکمی	۳۵ ± ۱۶/۶۰	۱۹ ± ۸/۵۲	<۰/۰۰۱	۵۵ ± ۲۸/۹۲
اتساع شکمی	۶۸ ± ۱۲/۰۷	۲۶/۷۵ ± ۹/۷۷	<۰/۰۰۱	۵۶/۷۵ ± ۲۱/۲۳
نارضایتی از عادات روده	۵۲/۵۰ ± ۱۸/۸۸	۳۷/۵۰ ± ۱۵/۶۸	<۰/۰۰۱	۶۱/۷۵ ± ۳۰/۰۵
تداخل با زندگی روزمره	۷۲ ± ۹/۵۱	۴۲/۵۰ ± ۸/۹۵	<۰/۰۰۱	۶۷/۲۵ ± ۲۲/۲۷
امتیاز کیفیت زندگی	۶۵/۰۵ ± ۱۰/۸۹	۷۶/۵۰ ± ۱۰/۳۹	<۰/۰۰۱	۶۲/۲۰ ± ۲۰/۶۵

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است. P؛ آزمون ویلکاکسون برای مقایسه داده‌های درون گروهی قبل و بعد از مداخله؛ \* آزمون تی جفتی

جدول ۴. اثر مداخله بر میانگین تغییرات علائم بالینی در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر

متغیر	تغییرات قبل-بعد از مداخله		حدود اطمینان ۹۵٪	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>
	گروه ایزو وی (۲۱ نفر)	گروه گلوتامین (۲۱ نفر)			
امتیاز شدت علائم بالینی	-۱۲۸/۷۵ ± ۳۳/۶۳	-۱۷۸ ± ۶۱/۹۵	۱۷/۸۱-۳۳/۱۶	۰/۰۰۳*	۰/۰۱۵
شدت درد شکمی	-۲۷ ± ۱۱/۵۱	-۳۵ ± ۱۶/۷۰	-۱/۱۷-۲۲/۲۲	۰/۱۴۳	۰/۴۳۶
تکرر دردهای شکمی	-۱۶ ± ۱۵/۷۵	-۳۴/۵۰ ± ۲۱/۸۷	۶/۳۰-۴۰/۵۹	۰/۰۰۲	۰/۰۲۸
اتساع شکمی	-۴۱/۲۵ ± ۱۰/۱۱	-۳۷/۲۵ ± ۱۶/۹۷	-۱۲/۴-۹۴/۹۴	۰/۶۲۰	۰/۴۴۱
نارضایتی از عادات روده	-۱۵ ± ۶/۸۸	-۳۷ ± ۱۹/۰۸	-۱۲/۳۱-۶۳/۳۶	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
تداخل با زندگی روزمره	-۲۹/۵۰ ± ۸/۰۹	-۳۴/۲۵ ± ۱۵/۰۶	-۳/۱۲-۰۷/۵۷	۰/۲۰۱	۰/۲۹۹
امتیاز کیفیت زندگی	+۱۱/۴۵ ± ۵/۱۹	+۱۳/۵۵ ± ۸/۳۱	-۶/۲-۵۳/۳۳	۰/۳۴۶*	۰/۲۸۴

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است.

P<sup>1</sup>: آزمون من-ویتنی برای مقایسه تغییرات بین دو گروه؛ \* آزمون تی مستقل برای مقایسه تغییرات بین دو گروه.

P<sup>2</sup>: آزمون آنکوا با تعدیل مقادیر پایه؛ سن، جنس، میزان FODMAP و کافئین مصرفی

## • بحث

منجر به افزایش علائم گوارشی در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر می‌گردد (۲۳، ۲۱). گلوتامین منبع اصلی انرژی برای تقسیم سلول‌های اپیتلیال روده می‌باشد که کاهش آن منجر به آتروفی سلول‌های اپیتلیال روده، کاهش بیان پروتئین‌های اتصال محکم و در نتیجه افزایش نفوذپذیری روده و اسهال می‌شود (۲۶-۲۴) از طرف دیگر؛ تغییر در پروتئین‌های اتصالات محکم با افزایش حساسیت احشایی ممکن است منجر به شروع سندرم روده تحریک پذیر گردد. از جمله مهمترین این پروتئین‌ها می‌توان به کلودین ۱ که نقشی حیاتی در تنظیم عملکرد سد روده ای دارد، اشاره کرد (۲۸، ۲۷، ۲۵). در همین راستا، Bertrand و همکاران در مطالعه‌ای که اثر گلوتامین را بر بیان پروتئین کلودین ۱ در مخاط کولونی در بیماران مبتلا به سندرم روده ی تحریک پذیر دچار اسهال مورد بررسی قرار دادند، گزارش کرده اند که گلوتامین بیان پروتئین کلودین ۱ را در مخاط روده افزایش داده و منجر به بهبود عملکرد سد روده‌ای می‌گردد (۱۱). همچنین؛ یک

بر اساس نتایج مطالعه حاضر؛ مکمل‌باری با گلوتامین توانست اثر مثبت معنی‌داری بر امتیاز کل شدت علائم سندرم روده تحریک پذیر، تکرر دردهای شکمی و نارضایتی از عادات روده‌ای در مقایسه با مکمل ایزو وی داشته باشد. با این وجود، در امتیاز کیفیت زندگی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

زیرگروه‌های مختلف سندرم روده تحریک‌پذیر ممکن است از نظر پاتوفیزیولوژی متفاوت باشند. بر همین اساس شیوه‌های درمانی متفاوتی برای سندرم روده تحریک‌پذیر به کار گرفته می‌شود. در این مطالعه بیماران با زیر گروه اسهال بیشترین فراوانی را داشته‌ند. چندین مطالعه گزارش کرده‌اند که نفوذپذیری روده در زیرگروه اسهال سندرم روده تحریک‌پذیر افزایش می‌یابد (۲۲، ۲۱)، که ممکن است به دلیل کاهش سطوح گلوتامین سنتتاز در روده این بیماران باشد (۲۳). افزایش نفوذپذیری روده و در نتیجه افزایش حساسیت احشایی

Zhang (۱۴). و همکارانش گزارش کرده اند که مکمل یاری با گلوتامین با تعدیل میکروبیوتای روده به سمت افزایش فلور میکروبی دوست دار روده موجب بهبود عملکرد روده ای و کاهش یبوست در حیوانات می شود (۱۵).

نقش های محافظتی و درمانی گلوتامین در کارآزمایی های بالینی برای سایر بیماری های دستگاه گوارش نیز گزارش شده است (۳۵). به عنوان مثال؛ Benjamin و همکارانش در مطالعه ای اثر گلوتامین را بر روی بهبود نفوذپذیری و مورفولوژی روده در بیماران مبتلا به کرون مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه ۰/۵ گرم گلوتامین به ازای کیلوگرم وزن ایده آل بدن در روز نفوذپذیری و مورفولوژی روده را به طور قابل توجهی بهبود بخشید (۳۶). گلوتامین احتمالاً با تنظیم نفوذپذیری روده از طریق افزایش بیان پروتئین های اتصال محکم، تعدیل پاسخ التهابی، استرس اکسیداتیو یا پاسخ ایمنی ذاتی و همچنین تغییر میکروبیوتای روده، وضعیت بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر را بهبود می بخشد.

ارائه توصیه های رژیم و حذف مواد غذایی با میزان FODMAP زیاد و همچنین ارزیابی ترکیب رژیم غذایی از نقاط قوت مطالعه حاضر بود. در مقابل؛ با توجه به اینکه عوامل منطقه ای بر ترکیب FODMAP در غذاها تأثیر می گذارند، اندازه گیری محتوای FODMAP با استفاده از داده های سایر کشورها از جمله محدودیت این مطالعه به شمار می رود. به طور خلاصه با توجه به نتایج حاصل از مطالعه حاضر مکمل گلوتامین می تواند به عنوان یک درمان کمکی همراه با رژیم غذایی کم FODMAP برای تسکین بیشتر علائم در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر پیشنهاد گردد. برای یافتن دوز مطلوب مکمل گلوتامین جهت مدیریت این سندرم، مطالعات بالینی بیشتری لازم است.

کارآزمایی بالینی که توسط Zhou و همکارانش انجام شد نشان داد که دریافت دهانی ۱۵ گرم مکمل گلوتامین به مدت ۸ هفته می تواند موجب بهبود علائم گوارشی و کاهش میزان نفوذپذیری روده در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر پس از عفونت گردد (۱۳).

در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر التهاب درجه پایین در مخاط روده، به ویژه در بیماران با افزایش نفوذپذیری روده مشاهده شده است (۲۹) شواهد نشان می دهد که گلوتامین دارای خواص ضد التهابی می باشد و از فعال شدن فاکتور هسته ای کاپا بی (NF-κB)، مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی (STAT) و سیتوکین های التهابی مانند اینترلوکین ۶، تومور نکروز فاکتور آلفا و اینترلوکین ۸ جلوگیری می کند (۱۲). در همین راستا؛ Li و همکارانش در مطالعه بررسی اثرات گلوتامین بر روی عملکرد سد اپیتلیالی روده، با افزودن فاکتور التهابی اینترلوکین ۱۳ به بخشی از سلول های روده به نام CACO باعث اختلال در یکپارچگی سد روده ای در این دسته از سلول ها شدند. اضافه کردن گلوتامین به این رده سلولی پس از آسیب، موجب افزایش بیان پروتئین های اتصالات محکم و در نتیجه بهبود عملکردی سد روده ای گردید (۳۰).

بعلاوه مطالعات اخیر نقش بالقوه میکروبیوتای روده را در پاتوفیزیولوژی سندرم روده تحریک پذیر شناسایی کرده اند. بر هم خوردن میکروبیوتای روده می تواند با اثر بر عملکرد حرکتی، حساسیت و فعالیت ایمنی در روده منجر به ایجاد سندرم روده تحریک پذیر یا تشدید علائم دستگاه گوارش گردد (۳۱-۳۴). شواهدی وجود دارد که نشان می دهد گلوتامین از طریق مکانیسم های مختلف بر روی میکروبیوتای روده و ترکیب آن تأثیر می گذارد. از این رو؛ می توان از آن در مدیریت برخی بیماری ها مانند التهاب و یبوست استفاده کرد

## • References

- Dimidi E, Rossi M, Whelan K. Irritable bowel syndrome and diet: where are we in 2018? Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2017;20(6):456-63.
- Dugum M, Barco K, Garg S. Managing irritable bowel syndrome: The low-FODMAP diet. Cleveland Clinic journal of medicine. 2016;83(9):655-62.
- Molina-Infante J, Serra J, Fernandez-Bañares F, Mearin F. The low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: Lights and shadows. Gastroenterologia y hepatologia. 2016;39(2):55-65.
- Nanayakkara WS, Skidmore PM, O'Brien L, Wilkinson TJ, Geary RB. Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: the evidence to date. Clinical and experimental gastroenterology. 2016;9:131-42.
- Cozma-Petruț A, Loghin F, Miere D, Dumitrașcu DL. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients! World journal of gastroenterology. 2017;23(21):3771-83.
- Portincasa P, Bonfrate L, de Bari O, Lembo A, Ballou S. Irritable bowel syndrome and diet. Gastroenterology report. 2017;5(1):11-9.

7. Wilson B, Rossi M, Dimidi E, Whelan K. Prebiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2019;109(4):1098-111.
8. Ford AC, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e5836.
9. Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(9).
10. Kim M, Wischmeyer PE. Glutamine. *Nutrition in Intensive Care Medicine: Beyond Physiology*. 2013;105:90-6.
11. Bertrand J, Ghouzali I, Guérin C, Bôle-Feysot C, Gouteux M, Déchelotte P, et al. Glutamine Restores Tight Junction Protein Claudin-1 Expression in Colonic Mucosa of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2016;40(8):1170-6.
12. Kim MH, Kim H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(5).
13. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, Lefante JJ, Basra S, Salameh H, et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2019;68(6):996-1002.
14. Perna S, Alalwan TA, Alaali Z, Alnashaba T, Gasparri C, Infantino V, et al. The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(20).
15. Zhang Y, Lu T, Han L, Zhao L, Niu Y, Chen H. L-Glutamine Supplementation Alleviates Constipation during Late Gestation of Mini Sows by Modifying the Microbiota Composition in Feces. *BioMed research international*. 2017;2017:4862861.
16. Nanayakkara WS, Skidmore PM, O'Brien L, Wilkinson TJ, Geary RB. Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: the evidence to date. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2016;9:131.
17. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, et al. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2011;24(2):154-76.
18. Muir JG, Rose R, Rosella O, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, et al. Measurement of short-chain carbohydrates in common Australian vegetables and fruits by high-performance liquid chromatography (HPLC). *Journal of agricultural and food chemistry*. 2009;57(2):554-65.
19. Lembo A, Ameen VZ, Drossman DA. Irritable bowel syndrome: toward an understanding of severity. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2005;3(8):717-25.
20. Gholamrezaei A, Zolfaghari B, Farajzadegan Z, Nemati K, Daghighzadeh H, Tavakkoli H, et al. Linguistic validation of the Irritable Bowel Syndrome-Quality of Life Questionnaire for Iranian patients. *Acta medica Iranica*. 2011;49(6):390-5.
21. Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain*. 2009;146(1-2):41-6.
22. Dunlop SP, Hebden J, Campbell E, Naesdal J, Olbe L, Perkins AC, et al. Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(6):1288-94.
23. Zhou Q, Souba WW, Croce CM, Verne GN. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2010;59(6):775-84.
24. Deters BJ, Saleem M. The role of glutamine in supporting gut health and neuropsychiatric factors. *Food Science and Human Wellness*. 2021;10(2):149-54.
25. Pope JL, Bhat AA, Sharma A, Ahmad R, Krishnan M, Washington MK, et al. Claudin-1 regulates intestinal epithelial homeostasis through the modulation of Notch-signalling. *Gut*. 2014;63(4):622-34.
26. Zhou Q, Verne GN. Reply: To PMID 25277410. *Gastroenterology*. 2015;148(5):1080-1.
27. Martínez C, Vicario M, Ramos L, Lobo B, Mosquera JL, Alonso C, et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(5):736-46.
28. Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, Lecleire S, Antonietti M, Gourcerol G, et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(12):2165-73.
29. Ng QX, Soh AYS, Loke W, Lim DY, Yeo WS. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *Journal of inflammation research*. 2018;11:345-9.
30. Li M, Oshima T, Ito C, Yamada M, Tomita T, Fukui H, et al. Glutamine Blocks Interleukin-13-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction. *Digestion*. 2021;102(2):170-9.
31. Dupont HL. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(10):1033-42.

32. Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(27):8886-97.
33. Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014;11(8):497-505.
34. Jeffery IB, Quigley EM, Öhman L, Simrén M, O'Toole PW. The microbiota link to irritable bowel syndrome: an emerging story. *Gut microbes*. 2012;3(6):572-6.
35. Schanuel CM, Dias EN, Ferreira AP. Glutamine as A Therapeutic Strategy in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Gastroint Hepatol Dig Dis*. 2019;2(2):1-6.
36. Benjamin J, Makharia G, Ahuja V, Anand Rajan KD, Kalaivani M, Gupta SD, et al. Glutamine and whey protein improve intestinal permeability and morphology in patients with Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(4):1000-12.

## Effects of Glutamine Supplementation against Iso Whey Protein on Clinical Symptoms and Quality of Life of the Patients with Irritable Bowel Syndrome

Rastgoo S<sup>1</sup>, Ebrahimi Daryani N<sup>2</sup>, Hekmatdoost A<sup>\*3</sup>

1- MSc in Nutrition Science, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- MD. Professor of Gastroenterology and Hematology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- \*Corresponding author: Prof, Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: a\_hekmat2000@yahoo.com

Received 10 Jul, 2021

Accepted 26 Sept, 2021

**Background and Objectives:** Irritable bowel syndrome is a functional gastrointestinal disorder. Despite heavy economic and psychological burdens and severe decreases in quality of life of the patients, no certain cure is available for this common disease. Glutamine can decrease intestinal permeability and possibly improve intestinal barrier function and intestinal-friendly microbiota. Therefore, the aim of this study was to assess effects of glutamine supplementation against iso whey protein on clinical symptoms and quality of life of the patients with irritable bowel syndrome.

**Materials & Methods:** This study was a double-blind, randomized clinical trial; in which, 42 patients aged 18–70 years of the two sexes were participated for six weeks. Patients were randomized to receive glutamine (5 g, three times a day) or iso whey for six weeks. Scores of the irritable bowel syndrome symptom severity and quality of life scores were calculated at the beginning and end of the study.

**Results:** Total severity score of the irritable bowel syndrome ( $p = 0.015$ ), dissatisfaction with bowel habit ( $p = 0.001$ ) and abdominal pain frequency ( $p = 0.028$ ) significantly decreased in the glutamine group, compared to the iso whey group. Moreover, the total score of the irritable bowel syndrome symptom severity, abdominal pain frequency and dissatisfaction with bowel habits respectively decreased by 180, 32 and 38 points, compared to the glutamine group at the beginning of the intervention.

**Conclusion:** Based on the findings, glutamine supplementation can be suggested as an adjunct therapy with a low FODMAP diet (oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and fermentable polyols) to further relieve symptoms of the patients with irritable bowel syndrome.

**Keywords:** Irritable bowel syndrome, Glutamine, Whey protein, Low FODMAP