



Wpływ wybranych składników pokarmowych oraz stylu życia na funkcję bariery jelitowej człowieka

Impact of selected nutritional components and lifestyle on human intestinal barrier function

Michał Andrulewicz^{1,A-F}

¹ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Andrulewicz M. Wpływ wybranych składników pokarmowych oraz stylu życia na funkcję bariery jelitowej człowieka. Med Og Nauk Zdr. doi: 10.26444/monz/139615

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Dysfunkcja bariery jelitowej sprzyja wzmożonej migracji antygenów, bakterii oraz toksyn ze światła jelita do krążenia ogólnego. Stan ten obserwuje się w przebiegu różnych chorób, zarówno o charakterze ostrym, jak i przewlekłym. Modyfikacja funkcji bariery jelitowej może potencjalnie wpływać na przebieg tych chorób i rokowanie pacjentów. Celem niniejszej pracy była ocena wpływu wybranych składników pokarmowych oraz elementów związanych ze stylem życia na funkcję bariery jelitowej człowieka.

Metody przeglądu. Przeglądu piśmiennictwa dokonano, wykorzystując informacje z baz danych PubMed/MEDLINE oraz ScienceDirect, które ukazały się przed styczniem 2021 roku.

Opis stanu wiedzy. Dieta i styl życia są podstawowymi czynnikami środowiskowymi wpływającymi na funkcję bariery jelitowej. Odpowiednie spożycie błonnika pokarmowego oraz cynku jest niezbędne do zachowania prawidłowych funkcji barierowych. Glutamina jest szczególnie istotnym aminokwasem w utrzymywaniu bariery nabłonkowej przewodu pokarmowego, a zapotrzebowanie na nią znacząco zwiększa się w przebiegu różnych stanów chorobowych. Dieta wysokotłuszczowa oraz alkohol mogą zaburzać strukturę bariery jelitowej, co może nieść negatywne skutki zdrowotne. Gluten wykazuje specyficzny wpływ na przepuszczalność bariery jelitowej poprzez zdolność do uwalniania zonuliny, jednak w warunkach fizjologicznych proces ten jest ściśle kontrolowany i prawdopodobnie nie ma istotnego klinicznie znaczenia w przypadku osób zdrowych. Czynniki związane ze stylem życia, tj. stres psychiczny oraz intensywny wysiłek fizyczny, mogą zaburzać funkcję bariery jelitowej, przyczyniając się do zwiększenia przepuszczalności jelitowej.

Podsumowanie. Dostępne piśmiennictwo sugeruje niewątpliwie istotny wpływ wielu składników pokarmowych oraz stylu życia na funkcję bariery jelitowej.

■ Słowa kluczowe

dieta, styl życia, bariera jelitowa, przepuszczalność jelitowa

■ Abstract

Introduction and objective. Intestinal barrier dysfunction may promote increased migration of antigens, bacteria and toxins from the intestinal lumen into the bloodstream. This condition is observed in the course of various diseases, both acute and chronic. Modifying the intestinal barrier function could potentially affect the course of these diseases and patient prognosis. The aim of this article was to assess the role of selected nutritional components and lifestyle on human intestinal barrier function.

Review methods. A literature review was conducted using information from the PubMed/MEDLINE and ScienceDirect databases published before January 2021.

Brief description of the state of knowledge. Diet and lifestyle are basic environmental factors that affect the intestinal barrier function. Adequate intake of dietary fibre and zinc is necessary to maintain proper barrier function. Glutamine is a particularly important amino acid in the maintenance of the epithelial barrier of the gastrointestinal tract, and the demand for it significantly increases in the course of various clinical conditions. A high-fat diet and alcohol can disrupt the structure of the intestinal barrier, which can have negative health effects. Gluten has a specific effect on the intestinal barrier permeability through the ability to release zonulin; however, under physiological conditions this process is strictly controlled and probably not clinically significant in healthy people. Lifestyle factors, such as mental stress and intense exercise, may disrupt the intestinal barrier function, contributing to an increase in intestinal permeability.

Summary. The available literature undoubtedly suggests a significant influence of many nutrients and lifestyle on the intestinal barrier function.

■ Key words

diet, lifestyle, intestinal permeability, gut barrier

WPROWADZENIE I CEL PRACY

W ciągu dwóch ostatnich dekad można zaobserwować szczególny wzrost zainteresowania środowiska naukowego jelitami jako narządem o krytycznie ważnym znaczeniu dla zdrowia całego organizmu [1–3]. Główną przyczyną tego zjawiska jest znaczny postęp techniczny w dziedzinie nauk mikrobiologicznych oraz rozwój technik molekularnych, które umożliwiły lepsze poznanie świata skomplikowanej sieci interakcji między mikroorganizmami a gospodarzem. Nie bez znaczenia pozostaje także fakt, że przewód pokarmowy stanowi przestrzeń najbardziej eksponowaną na działanie czynników środowiskowych w całym organizmie [4].

Z pokarmem, obok składników pokarmowych, do światła przewodu pokarmowego dostają się również obce antygeny, mikroorganizmy oraz toksyny, które stanowią potencjalne zagrożenie dla środowiska wewnętrznego organizmu. Proces wchłaniania strawionych składników pokarmowych musi więc być ściśle kontrolowany i odbywać się w sposób selektywny. Umożliwia to anatomiczne i czynnościowo złożona struktura, określana mianem bariery jelitowej, składająca się z komórek nabłonka jelitowego oraz śródbłonka jelitowego, złącz ścisłych przezłonowych, naczyń układu limfatycznego, elementów chemicznych (wydzieliny trawienne, peptydy przeciwdrobnoustrojowe, cytokiny), komórek układu odpornościowego oraz nerwowego, a także mikrobioty jelitowej [4].

Upośledzenie funkcji bariery jelitowej może sprzyjać wzmożonej migracji substancji antygenowych, bakterii oraz toksyn ze światła jelita do krwiobiegu, a w konsekwencji skutkować aktywacją śluzówkowego układu odpornościowego, uszkodzeniem tkanek oraz inicjowaniem przewlekłego stanu zapalnego o niskim stopniu nasilenia [5]. Opisana utrata funkcji bariery jelitowej określana jest niekiedy mianem „cieknącego jelita” [6].

Wzrost przepuszczalności jelitowej wykazano w przebiegu różnych chorób przewodu pokarmowego oraz pozajelitowych (tab. 1). Zaburzenie funkcji bariery jelitowej obserwuje się także u pacjentów w stanie krytycznym, niedożywionych czy poddawanych ciężkim operacjom [7, 8]. Terapie nastawione na modyfikację struktury bariery jelitowej mogą potencjalnie wpływać na przebieg tych chorób oraz ich rokowanie.

Tabela 1. Choroby związane ze zwiększoną przepuszczalnością jelit

Choroby przewodu pokarmowego	Choroby pozajelitowe
Celiakia*	Otyłość
Nieswoiste zapalenia jelit	Cukrzyca typu 2
Zespół jelita nadwrażliwego	Przewlekłe choroby wątroby
Biegunka zakaźna	Depresja
Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	Alergie
Rak jelita grubego	Przewlekła niewydolność serca

* Celiakia jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, jednak jest związana z przewlekłą enteropatią jelita cienkiego, dlatego została zakwalifikowana do grupy chorób przewodu pokarmowego

Źródło: [4, 5, 9]

Związki trafiające wraz z dietą oraz środowiska do światła jelita wchodzi w interakcję z nabłonkiem jelit, stanowiąc tym samym podstawowy bodziec, który może zaburzać strukturę bariery. Wpływ tych składników na integralność bariery jelitowej może być bezpośredni (uszkodzenie komórek nabłonkowych, zakłócenie wewnątrzkomórkowych

szlaków sygnalizacyjnych) lub pośredni (interakcja z mikroorganizmami jelitowymi) [4]. W związku z powyższym za dwa główne czynniki regulujące funkcję bariery uznaje się dietę oraz mikrobiotę jelitową [9]. Elementy te są ściśle związane ze stylem życia, co sugeruje, że całe spektrum czynników środowiskowych może mieć potencjalnie istotny wpływ na funkcję bariery jelitowej. Celem niniejszej pracy była ocena roli wybranych składników pokarmowych oraz elementów związanych ze stylem życia w funkcjonowaniu bariery jelitowej człowieka. Przeglądu piśmiennictwa dokonano, wykorzystując informacje z baz PubMed/Medline oraz ScienceDirect, które ukazały się przed styczniem 2021 roku.

OPIS STANU WIEDZY

Wpływ wybranych składników pokarmowych na funkcję bariery jelitowej

Pokarm, poza tym, że jest bardzo ważnym źródłem składników odżywczych, służy również jako modulator różnych funkcji fizjologicznych w przewodzie pokarmowym (w tym również funkcji bariery jelitowej) [10]. Wśród czynników dietetycznych wpływających na integralność bariery jelitowej wymienia się: nawyki żywieniowe (skład posiłków, podaż makroskładników), składniki pokarmowe (witaminy, składniki mineralne, błonnik, związki polifenolowe), alkohol czy dodatki do żywności stosowane w przemyśle spożywczym [4].

Błonnik

Błonnik pokarmowy (włókno pokarmowe) jest to grupa związków wielocukrowych, która nie ulega trawieniu przez enzymy przewodu pokarmowego. Część związków wchodzących w skład błonnika pokarmowego po spożyciu może być fermentowana przez mikrobiotę jelitową w okrężnicy i wykazywać korzystny wpływ na zdrowie gospodarza poprzez modulację składu i/lub aktywności mikroorganizmów jelitowych. Substancje te określa się jako prebiotyki lub węglowodany dostępne dla mikroorganizmów (ang. *microbiota-accessible carbohydrates*, MAC) [11, 12].

Głównymi końcowymi produktami fermentacji bakteryjnej są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short chain fatty acids*, SCFA), tj. masłowy, octowy, propionowy oraz gazy, tj. wodór, dwutlenek węgla czy metan [13]. SCFA odgrywają kluczową rolę w regulacji układu odpornościowego oraz metabolizmu gospodarza [14]. Składniki te wspierają również proliferację komórek nabłonkowych jelit oraz utrzymują strukturę bariery jelitowej na wiele różnych sposobów: stanowią podstawowe źródło energii dla kolonocytów, indukują wydzielanie śluzu, regulują procesy epigenetyczne (poprzez hamowanie deacetylazy histonowej) oraz bezpośrednio aktywują receptory sprzężone z białkiem G na komórkach nabłonkowych [14–16].

Utrzymanie warstwy śluzu w odpowiedniej kondycji warunkuje prawidłową funkcję bariery jelitowej i jest mocno uzależnione od zawartości błonnika w diecie [16]. Część mikroorganizmów jelitowych wykazuje zdolność do degradacji składowych mucyn, istotnego składnika śluzu jelitowego [17]. W warunkach fizjologicznych proces ten jest odpowiednio kontrolowany, a drobnoustroje nie są obecne w wewnętrznej warstwie śluzu i nie stanowią bezpośredniego zagrożenia dla struktury nabłonka jelitowego. Wykazano jednak, że bakteryjna degradacja śluzu istotnie wzrasta, gdy

ilość błonnika w diecie zostanie ograniczona [18]. W modelach mysich przedłużająca się niska dostępność błonnika prowadzi do ścięnięcia warstwy śluzu, penetracji mikroorganizmów do jego wewnętrznej warstwy, a w konsekwencji rozwoju stanu zapalnego błony śluzowej [18, 19]. W związku z powyższym wydaje się, że polisacharydy obecne w śluzie mogą stanowić zapasowe źródło pożywienia dla mikroorganizmów degradujących włókno pokarmowe. Co istotne, przenikanie drobnoustrojów do wewnętrznej warstwy śluzu związane jest ze stanami zapalnymi jelit u ludzi, co może sugerować istotną rolę podaży błonnika m.in. u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit [20].

W badaniu na zdrowych osobach konsumpcja makaronu wzbogaconego w inulinę modulowała stężenia zonuliny (markera przepuszczalności jelitowej) i prowadziła do wzmocnienia funkcji barierowych [21]. Z kolei zwiększenie spożycia błonnika w grupie pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby skutkowało poprawą w postaci znacznego zmniejszenia poziomu zonuliny w surowicy, aktywności enzymów wątrobowych oraz poprawy stanu wątroby, co potencjalnie mogło wynikać z poprawy funkcji bariery jelitowej [22].

Nie bez znaczenia pozostaje także wpływ MAC na skład oraz funkcję mikrobioty jelitowej. Liczne badania kliniczne dowodzą, że włókna, tj.: galaktooligosacharydy, inulina, arabinoksylian czy oligosacharydy, promują selektywny wzrost pożytecznych mikroorganizmów, tj. *Bifidobacterium* spp., mogących wspierać funkcję bariery jelitowej [13]. Ponadto w badaniach interwencyjnych na ludziach zwiększenie spożycia błonnika powoduje większą różnorodność oraz stabilność składu mikrobioty jelitowej, zaś większa różnorodność koreluje z mniejszą przepuszczalnością jelitową [23, 24].

Tłuszcze i dieta wysokotłuszczowa

Wpływ tłuszczu pokarmowego na funkcję bariery jelitowej był przedmiotem wielu badań ze względu na jego związek ze zwiększonym ryzykiem występowania różnych chorób przewlekłych, o których wiadomo, że współwystępują z upośledzoną integralnością bariery jelitowej oraz zmianami w składzie mikrobioty jelitowej [25, 26].

Zawartość tłuszczu w diecie wpływa na wydzielanie kwasów żółciowych. Niektóre kwasy żółciowe mogą działać bezpośrednio toksycznie na komórki nabłonka jelitowego za sprawą ich właściwości detergentowych, indukcji apoptozy oraz zmiany struktury połączeń ścisłych (ang. *tight junctions*, TJ) [27]. W warunkach fizjologicznych komórki nabłonka jelitowego są zazwyczaj odporne na toksyczne właściwości kwasów żółciowych, jednak chroniczna ekspozycja na ich wysokie stężenia może zwiększać przepuszczalność jelitową poprzez zmianę funkcji TJ [28]. L.K. Stenman i wsp. jako jedni z pierwszych badaczy wykazali szkodliwy wpływ kwasów żółciowych na przepuszczalność jelitową *in vivo* [29]. Badacze ci dowiedli, że długotrwała dieta wysokotłuszczowa zwiększała syntezę kwasów żółciowych nawet 10-krotnie i zwiększyła udział hydrofobowych kwasów żółciowych w żółci tj. kwasu lithocholowego, kwasu dezoksycholowego czy kwasu chenodeoksycholowego. To właśnie hydrofobowe kwasy żółciowe były szczególnie związane z obserwowaną w tym badaniu wzmoczoną przepuszczalnością jelitową.

Warto wspomnieć również o wpływie diety wysokotłuszczowej na skład mikrobioty jelitowej. Wyniki badań pokazują, że dieta wysokotłuszczowa przejściowo redukuje liczebność mikroorganizmów wspierających funkcję bariery

jelitowej, zaś promuje wzrost drobnoustrojów prowadzących do upośledzenia funkcji barierowych (tab. 2).

Tabela 2. Wpływ diety wysokotłuszczowej na skład mikrobioty jelitowej

x	Podklasa drobnoustrojów	Wpływ diety wysokotłuszczowej na liczebność
Mikroorganizmy związane z prawidłową funkcją bariery jelitowej	<i>Lactobacillus</i> spp.	Spadek
	<i>Bifidobacterium</i> spp.	Spadek
	<i>Clostridiales</i> spp.	Spadek
	<i>Akkermansia</i> spp.	Spadek
Mikroorganizmy związane z dysfunkcją bariery jelitowej	<i>Proteobacteria</i> spp.	Wzrost
	<i>Oscillibacter</i> spp.	Wzrost
	<i>Desulfovibrio</i> spp.	Wzrost
	<i>Bilophila</i> spp.	Wzrost

Źródło: [25, 28, 30]

Glutamina

Glutamina jest najbardziej rozpowszechnionym wolnym aminokwasem w organizmie człowieka. Zapotrzebowanie na glutaminę w błonie śluzowej przewodu pokarmowego wynosi ponad 15 g/dobę i może w całości zostać pokryte poprzez endogenną syntezę tego aminokwasu [31]. Jednak w warunkach wzmoczonego stresu, któremu towarzyszy nasilenie procesów katabolicznych, dochodzi do wzmoczonego wyczerpywania tego związku i organizm staje się zależny od egzogennej podaży glutaminy [32].

Komórki nabłonka przewodu pokarmowego charakteryzują się wysokim stopniem proliferacji, co przekłada się na wysokie zdolności regeneracyjne oraz stałe utrzymywanie integralności tej struktury. Glutamina jest głównym źródłem energii do proliferacji i różnicowania komórek nabłonkowych jelit [33]. Badania na zwierzętach i badania kliniczne wykazały, że niedobór glutaminy prowadzi do atrofii kosmków, owrzodzeń błony śluzowej i martwicy komórek w jelicie cienkim, skutkując upośledzeniem funkcji barierowych i zwiększeniem przepuszczalności nabłonka jelitowego [31]. Z kolei suplementacja glutaminy wydaje się zapobiegać tym uszkodzeniom za sprawą różnych mechanizmów, takich jak zmniejszenie proteolizy oraz zwiększenie tempa syntezy białek błony śluzowej czy zwiększenie poziomu śluzówkowego glutationu [31]. Znaczenie glutaminy w zachowaniu funkcji bariery jelitowej wykazano także w badaniach *in vitro* [34].

W 2005 roku D.A. De-Souza i wsp. opublikowali metaanalizę, z której wynioskowano, że podaż glutaminy daje lepsze rokowanie oraz powoduje mniejszą częstość infekcji u pacjentów w stanie krytycznym, co prawdopodobnie wiąże się z utrzymaniem funkcji bariery jelitowej [35]. Metaanalizy przeprowadzone w kolejnych latach również pokazały istotne zmniejszenie częstości infekcji, a także skrócenie czasu pobytu w szpitalu oraz zmniejszenie śmiertelności pacjentów w stanie krytycznym w efekcie suplementacji glutaminy [36, 37]. W publikacjach tych nie analizowano jednak związku podaży glutaminy z funkcją bariery jelitowej. Najnowsze badanie pokazało, że dojelitowa podaż glutaminy u pacjentów krytycznie chorych znacząco obniżała markery przepuszczalności jelitowej, wskazując na poprawę funkcji bariery jelitowej [38].

Rolę glutaminy w utrzymaniu integralności bariery jelitowej podkreślają również inne publikacje. W przeglądzie systematycznym A. Garcia-de-Lorenzo i wsp. wykazali, że

żywienie dojelitowe wzbogacone w glutaminę prowadzi do poprawy funkcji immunologicznych u pacjentów po urazach oraz zmniejsza stan zapalny błony śluzowej jelit u pacjentów po chemioterapii [39]. Z kolei inna metaanaliza potwierdziła skuteczność glutaminy w łagodzeniu odpowiedzi zapalnej oraz przywracaniu funkcji bariery jelitowej wśród pacjentów poddawanych operacjom brzuszным [40]. Glutamina wydaje się również zapobiegać wzrostowi przepuszczalności jelitowej indukowanej przez niesteroidowe leki przeciwzapalne [41], intensywny wysiłek fizyczny [42, 43] oraz u pacjentów z zespołem jelita drażliwego [44], choć potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić to działanie.

Cynk

Cynk jest pierwiastkiem śladowym niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania ludzkiego organizmu. Jest składnikiem ponad 300 enzymów i pełni wiele istotnych biologicznie funkcji: wpływa na syntezę hormonów i białek, warunkuje stabilność błon komórkowych, wykazuje właściwości antyoksydacyjne, funkcjonuje w ustroju jako cząsteczka sygnałowa. W literaturze od lat zwraca się również uwagę na fundamentalną rolę cynku w utrzymaniu homeostazy jelitowej [45].

Niedobory cynku mogą zwiększać ryzyko infekcji przewodu pokarmowego, a także powodować biegunkę [45]. Obniżone stężenie cynku w surowicy oraz błonie śluzowej jelita grubego często obserwuje się m.in. u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz chroniczną biegunką. Co interesujące, suplementacja cynku ma potwierdzoną skuteczność w leczeniu biegunki [46]. Szereg danych wskazuje również, iż zarówno suplementacja cynku, jak i jego niedobór wpływają na funkcję bariery nabłonkowej [47–52].

Przeprowadzono badanie, którym objęto dzieci chorujące na czerwonkę bakteryjną. Przez miesiąc podawano im octan cynku (15 mg/kg dziennie), co doprowadziło do zwiększonego wydalania mannitolu oraz poprawy stosunku laktulozy do mannitolu w moczu, wskazując na istotną poprawę funkcji barierowych w grupie poddanej interwencji z cynkiem [47]. Korzystny wpływ suplementacji cynku na funkcję bariery jelitowej wykazano także w badaniu, któremu poddano pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w okresie remisji. W tym przypadku suplementacja siarczanu cynku przez okres 8 tygodni znacząco poprawiła funkcje barierowe oceniane poprzez stosunek laktulozy do mannitolu w moczu [48].

Formą cynku, o której warto wspomnieć w kontekście wsparcia bariery nabłonkowej przewodu pokarmowego, jest karnozynian cynku. Jest to sztucznie wytwarzana pochodna karnozyny, w której cynk i karnozyna połączone są ze sobą w stosunku 1: 1, tworząc strukturę polimerową [49]. W badaniu, które przeprowadzono na zdrowych ochotnikach, suplementacja karnozynianu cynku zapobiegała wzrostowi przepuszczalności jelitowej indukowanej indometacyną (lek z grupy NLPZ), czego nie obserwowano w grupie placebo [50]. W innym z badań, gdzie wzrost przepuszczalności jelitowej indukowano wysiłkiem fizycznym, karnozynian cynku zwiększył oporność nabłonka oraz strukturę TJ, a efekt był jeszcze bardziej wyraźny, gdy stosowano go w połączeniu z siarą białkową [51].

Na poziomie molekularnym niedobór cynku prowadzi do zmniejszenia ekspresji okludyny i kładyny-3, co powoduje zaburzenia funkcji TJ w komórkach Caco-2 [52]. Co więcej, suplementacja cynku zwiększa przeznabłonkowy opór elektryczny (TEER) oraz indukuje ekspresję kładyny-2,

kładyny-7 oraz triceluliny, poprawiając tym samym funkcję bariery jelitowej [53].

Gluten

Gluten jest kompleksem białkowym szeroko rozpowszechnionym w zbożach, takich jak pszenica, jęczmień czy żyto, tworzonym przez prolaminę (m.in. gliadynę) oraz glutelinę. Ekspozycja na gluten u niektórych osób może prowadzić do rozwoju różnych, niekiedy poważnych stanów chorobowych. Najbardziej charakterystyczną chorobą glutenoależną jest celiakia, dotykająca nawet 1–1,5% populacji europejskiej [54].

Główny proces trawienia glutenu, podobnie jak w przypadku innych białek, odbywa się w żołądku. Nie wszystkie fragmenty glutenu ulegają jednak całkowitej hydrolizie enzymatycznej. Szczególną oporność na działanie enzymów proteolitycznych wykazują niektóre fragmenty gliadyny [55]. Te niestrawione struktury gliadyny łączą się z receptorem chemokinowym CXCR3, znajdującym się na powierzchni komórek nabłonkowych, a następnie za pośrednictwem białka MyD88 indukują uwalnianie zonuliny, co skutkuje zwiększeniem przepuszczalności jelitowej [56].

Zonulina jest białkiem fizjologicznie występującym w enterocytach jelita cienkiego, uczestniczącym w regulacji funkcji TJ. Skutkiem biologicznym jej działania jest rozluźnienie połączeń ścisłych, skutkujące zmierzonym transportem substancji na drodze międzykomórkowej [56]. Zonulina wykazuje także pewne właściwości ochronne, gdyż potencjalnie może zapobiegać bakteryjnej kolonizacji jelita cienkiego [57]. Czynniki silnie aktywnymi uwalnianie zonuliny są antygeny bakteryjne oraz gluten (głównie gliadyny) [56].

Jeżeli spożycie glutenu prowadzi do zwiększenia przepuszczalności bariery jelitowej, to zasadne wydaje się pytanie, czy nie należałoby go traktować jako czynnika potencjalnie antyżywnościowego. To właśnie rzekomo negatywny wpływ glutenu na ludzkie zdrowie jest jedną z głównych przyczyn obserwowanego w ostatnich latach znacznego wzrostu zainteresowania społeczeństwa dietą bezglutenową [58].

Pomimo tego, iż indukowany gliadyną wzrost przepuszczalności jelitowej obserwuje się zarówno u osób z celiakią, jak i u osób zdrowych, w przypadku osób zdrowych wzrost ten jest istotnie niższy i ściśle regulowany, zaś poziom zonuliny szybko powraca do wartości wyjściowych [59]. W nowszym badaniu dokonano podobnych obserwacji, gdzie ekspozycja na gliadynę wiązała się ze zwiększeniem przepuszczalności jelitowej zarówno u pacjentów z celiakią, z nieceliakalną nadwrażliwością na gluten, jak i u osób zdrowych [60]. W tym przypadku wzrost przepuszczalności jelitowej u osób zdrowych również był przemijający i zdecydowanie niższy w porównaniu do osób chorych na celiakię. W związku z powyższym nie wydaje się, aby konsumpcja glutenu przez osoby zdrowe mogła wiązać się z jakimikolwiek negatywnymi konsekwencjami zdrowotnymi.

Należy jednak rozważyć potencjalne skutki kliniczne konsumpcji glutenu w jednostkach chorobowych przebiegających z zaburzeniem funkcji bariery jelitowej. Ograniczone dowody sugerują, że dieta bezglutenowa może przynosić korzyści w wybranych chorobach autoimmunologicznych, tj. cukrzycy typu 1, reumatoidalnym zapaleniu stawów, stwardnieniu rozsianym, łuszczycy czy autoimmunologicznym zapaleniu tarczycy [61]. Należy jednak podkreślić, że dowody na działanie ochronne diety bezglutenowej w przypadku tych chorób są bardzo ograniczone i mają raczej charakter spekulacyjny.

Alkohol

Etanol (alkohol etylowy) jest łatwo dostępną używką o właściwościach odurzających, która została uznana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer, IARC) za substancję rakotwórczą dla ludzi [62]. Alkohol jest również jedną z głównych przyczyn przewlekłych chorób wątroby i zgonów związanych z wątrobą na całym świecie [63].

Już wiele lat temu publikacje sugerowały, że zarówno ostre, jak i przewlekłe spożywanie alkoholu może zakłócić funkcjonowanie bariery nabłonkowej jelita cienkiego i prowadzić do zwiększenia przepuszczalności jelitowej [64]. Nowsze badania również potwierdziły te doniesienia [65, 66]. W jednym z badań poziom endotoksyny w osoczu, jednego z pośrednich markerów przepuszczalności jelitowej, był 5-krotnie wyższy u alkoholików w porównaniu do osób zdrowych z grupy kontrolnej [67]. Z kolei G.R. Swanson i wsp. w grupie pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit wykazali, że nawet umiarkowane spożycie czerwonego wina przez okres 1 tygodnia skutkuje zwiększeniem przepuszczalności jelitowej [68]. Co istotne, toksyczny wpływ etanolu na funkcję bariery jelitowej wykazują badania na różnych grupach pacjentów: abstynentach, alkoholikach czy też z alkoholowymi chorobami wątroby [69]. Konsekwentnie sugeruje to więc toksyczny wpływ etanolu i/lub jego metabolitów na funkcję bariery nabłonkowej.

Chociaż dokładny mechanizm zwiększonej przepuszczalności pozostaje w dużej mierze nieznany, wykazano, że konsumpcja etanolu może skutkować bezpośrednim uszkodzeniem komórek nabłonkowych, zmianami w ekspresji białek TJ oraz modulacją składu i/lub aktywności mikrobioty jelitowej [69]. Wydaje się, że kluczowym powodem obserwowanej dysfunkcji barierowej może być napływ komórek zapalnych związany z uwalnianiem różnych mediatorów, tj. cytokin, reaktywnych form tlenu, leukotrienów czy histaminy [10, 70]. Część danych podkreśla również istotny udział produktów ubocznych metabolizmu etanolu, tj. aldehydu octowego czy tlenu azotu w całym procesie [10].

Wpływ wybranych czynników związanych ze stylem życia na funkcję bariery jelitowej

Styl życia jest to zbiór codziennych zachowań, wykonywanych czynności, podejmowanych decyzji oraz nawyków. Na styl życia, obok sposobu żywienia, składają się takie elementy jak: aktywność fizyczna, umiejętność radzenia sobie ze stresem czy stosowanie używek. Odpowiednie zarządzanie tymi czynnikami jest determinantą ludzkiego zdrowia, a zmiany w ich zakresie w sposób drastyczny mogą zmieniać skład i funkcję mikrobioty jelitowej oraz wpływać na integralność bariery jelitowej [4, 71].

Stres psychiczny

Dane dotyczące wpływu stresu psychicznego na funkcję bariery jelitowej są bardzo ograniczone. Wyniki kilku badań na zwierzętach pokazały, iż stres psychiczny indukuje nadmierną przepuszczalność jelitową, a autorzy zwracali szczególną uwagę na rolę komórek tucznych w tym procesie [72, 73]. W jednym z badań przeprowadzonych na ludziach u zdrowych ochotników stres wywoływany wystąpieniem publicznym powodował wzrost przepuszczalności jelitowej wykazany poprzez zwiększony stosunek laktulozy do mannitolu w wydalonym moczu [74]. Co ważne, wpływ ten był obserwowany tylko u osób z podwyższonym stężeniem kortyzolu w ślinie, markera aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza.

Dodatkowo ta sama grupa badaczy wykazała, że egzogenna podaż kortykotropiny (CRH), hormonu związanego z odpowiedzią organizmu na stres, naśladuje te efekty i również skutkuje zwiększonym przenikaniem laktulozy przez nabłonek jelitowy. Co interesujące, indukowane zarówno egzogennym CRH, jak i wystąpieniem publicznym zwiększenie przepuszczalności jelitowej było tłumione poprzez wcześniejsze przyjmowanie kromoglikanu disodowego, stabilizatora komórek tucznych [74].

Aktywność fizyczna

Źródłem stresu, zarówno psychicznego, jak i fizycznego, może być również aktywność fizyczna. Choć regularna i umiarkowana aktywność fizyczna przynosi liczne korzyści zdrowotne oraz zmniejsza ryzyko wielu chorób, wraz ze wzrostem intensywności, czasu trwania oraz częstotliwości wysiłków fizycznych istotnie wzrasta ryzyko wystąpienia objawów żołądkowo-jelitowych [75]. W rzeczywistości dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego są szeroko rozpowszechnione w grupie zawodowych sportowców [76].

Intensywny wysiłek fizyczny, obok wspomnianego wcześniej mechanizmu związanego z wydzielaniem kortyzolu i aktywacją mastocytów, będzie powodował również zmiany w redystrybucji krwi. Jest to powszechnie obserwowany stan wśród sportowców, u których dochodzi do zwiększonego przepływu krwi przez pracujące mięśnie szkieletowe, układ sercowo-płucny czy skórę, zaś zmniejszonego ukrwienia narządów wewnętrznych w trakcie wykonywanego wysiłku [77]. Przedłużające się niedokrwienie narządów trzewnych w wyniku niedotlenienia tkanek, miejscowego wyczerpywania ATP oraz kwasicy stwarza ryzyko uszkodzeń nabłonka jelitowego [78]. Co więcej, normalizacja krążenia po zakończonym wysiłku może potencjalnie prowadzić do uszkodzenia reperfuzyjnego [78]. Zarówno więc niedokrwienie, jak i późniejsza reperfuzja mogą skutkować uszkodzeniem błony śluzowej oraz zaburzeniem integralności bariery jelitowej.

Liczne badania na sportowcach potwierdziły indukowany wysiłkiem fizycznym wzrost przepuszczalności jelitowej [79]. Podobnych obserwacji dokonano na grupie żołnierzy poddawanych treningowi bojowemu [80]. Interesujące badanie opublikowali T. Marchbank i wsp., którzy ocenili wpływ 14-dniowej suplementacji siary bydłczej (łac. *colostrum bovinum*) na zależną od wysiłku fizycznego przepuszczalność jelitową [81]. Choć zwiększenie przepuszczalności obserwowano zarówno w grupie interwencyjnej, jak i grupie placebo, uczestnicy suplementujący siarę bydłczą wykazywali znacznie mniejszy wzrost przepuszczalności w porównaniu do grupy kontrolnej.

PODSUMOWANIE

1. Dieta oraz styl życia są kluczowymi czynnikami środowiskowymi wpływającymi na funkcję bariery jelitowej.
2. Błonnik pokarmowy stanowi źródło substancji prebiotycznych mogących na różne sposoby modulować strukturę bariery jelitowej, przy czym wydaje się, że produkcja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz ich właściwości biologiczne pełnią kluczową rolę w tym aspekcie. Odpowiednia podaż błonnika promuje również korzystne zmiany w mikrobiocie jelitowej oraz zapobiega nadmiernej degradacji śluzu przez drobnoustroje, dzięki czemu wspiera funkcję bariery jelitowej.

3. Dieta wysokotłuszczowa prowadzi do zmian w składzie kwasów żółciowych oraz zmian w składzie oraz funkcji mikrobioty jelitowej, które sprzyjają upośledzeniu funkcji barierowych.
4. Liczne badania kliniczne i eksperymentalne podkreślają znaczenie glutaminy jako suplementu diety w utrzymaniu funkcji bariery nabłonkowej przewodu pokarmowego oraz w zapobieganiu związanej z tym translokacji bakteryjnej i endotoksyny, zwłaszcza u pacjentów w stanie krytycznym, poddawanych ciężkim operacjom.
5. Cynk pełni istotną rolę w utrzymaniu integralności bariery jelitowej, a efekt ten jest przynajmniej częściowo spowodowany modyfikacjami funkcji połączeń ścisłych. Niedobór cynku zwiększa podatność nabłonka jelitowego na uszkodzenia, zaś interwencje oparte na jego suplementacji mogą wspierać funkcje barierowe i wpływać korzystnie na przebieg niektórych schorzeń przewodu pokarmowego.
6. Gluten jest cząsteczką białkową wykazującą zdolność do zaburzania funkcji bariery jelitowej poprzez szlak zależny od zonuliny. Efekt ten w warunkach fizjologicznych jest ściśle kontrolowany i prawdopodobnie nie ma istotnego klinicznie znaczenia w przypadku osób zdrowych.
7. Etanol oraz produkty jego rozkładu (np. aldehyd octowy) mogą zwiększać przepuszczalność nabłonkową jelita cienkiego. Sugeruje się różne mechanizmy tego toksycznego wpływu, choć obecnie dokładny mechanizm pozostaje niejasny.
8. Stres oraz aktywność fizyczna w wyniku wzmożonej aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz modulacji aktywności autonomicznego układu nerwowego mogą zaburzać funkcję bariery jelitowej.
14. Koh A, Vadder FD, Kovatcheva-Datchary P, et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016; 165(6): 1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
15. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013; 54(9): 2325–2340. <https://dx.doi.org/10.1194%2Fjlr.R036012>
16. Camilleri M, Lyle BJ, Madsen KL, et al. Role for diet in normal gut barrier function: developing guidance within the framework of food-labeling regulations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019; 317(1): G17–G39. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00063.2019>
17. Van Herreweghen F, De Paepe K, Rourne H, et al. Mucin degradation niche as a driver of microbiome composition and Akkermansia muciniphila abundance in a dynamic gut model is donor independent. *FEMS Microbiol Ecol*. 2018; 94(12). <https://doi.org/10.1093/femsec/fiy186>
18. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016; 167(5): 1339–1353. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.043>
19. Earle KA, Billings G, Sigal M, et al. Quantitative Imaging of Gut Microbiota Spatial Organization. *Cell Host Microbe*. 2015; 18(4): 478–488. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.09.002>
20. Johansson MEV, Gustafsson JK, Holmen-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014; 63(2): 281–91. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303207>
21. Russo F, Linsalata M, Clemente C, et al. Inulin-enriched pasta improves intestinal permeability and modifies the circulating levels of zonulin and glucagon-like peptide 2 in healthy young volunteers. *Nutr Res*. 2012; 32(12): 940–6. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.09.010>
22. Krawczyk M, Maciejewska D, Ryterska K, et al. Gut Permeability Might be Improved by Dietary Fiber in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Undergoing Weight Reduction. *Nutrients*. 2018; 10(11): 1793. <https://doi.org/10.3390/nu10111793>
23. Tap J, Furet JP, Bensaada M, et al. Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults. *Environ Microbiol*. 2015; 17(12): 4954–64. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13006>
24. Mokkala K, Røytiö H, Munukka E, et al. Gut Microbiota Richness and Composition and Dietary Intake of Overweight Pregnant Women Are Related to Serum Zonulin Concentration, a Marker for Intestinal Permeability. *J Nutr*. 2016; 146(9): 1694–700. <https://doi.org/10.3945/jn.116.235358>
25. Murphy EA, Velazquez KT, Herbert KM. Influence of High-Fat-Diet on Gut Microbiota: A Driving Force for Chronic Disease Risk. *Nurr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18(5): 515–520. <https://dx.doi.org/10.1097%2FMCO.0000000000000209>
26. Duan Y, Zeng L, Zheng C, et al. Inflammatory Links Between High Fat Diets and Diseases. *Front Immunol*. 2018; 13(9): 2649. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02649>
27. Appleby RN, Walters JRF. The role of bile acids in functional GI disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26(8): 1057–69. <https://doi.org/10.1111/nmo.12370>
28. Rohr MW, Narasimhulu CA, Rudeski-Rohr TA, et al. Negative Effects of a High-Fat Diet on Intestinal Permeability: A Review. *Adv Nutr*. 2020; 11(1): 77–91. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz2061>
29. Stenman LK, Holma R, Korpela R. High-fat-induced intestinal permeability dysfunction associated with altered fecal bile acids. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(9): 923–9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i9.923>
30. Guo X, Li J, Tang R, et al. High Fat Diet Alters Gut Microbiota and the Expression of Paneth Cell-Antimicrobial Peptides Preceding Changes of Circulating Inflammatory Cytokines. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017: 9474896. <https://dx.doi.org/10.1155%2F2017%2F9474896>
31. Rao RK, Samak G. Role of Glutamine in Protection of Intestinal Epithelial Tight Junctions. *J Epithel Biol Pharmacol*. 2012; 5: 47–54. <https://dx.doi.org/10.2174%2F1875044301205010047>
32. Stehle P, Kuhn KS. Glutamine: An Obligatory Parenteral Nutrition Substrate in Critical Care Therapy. *Biomed Res Int*. 2015; 545467. <https://dx.doi.org/10.1155%2F2015%2F545467>
33. Kim MH, Kim H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(5): 1051. <https://doi.org/10.3390/ijms18051051>
34. Akagi R, Ohno M, Matsubara K, et al. Glutamine protects intestinal barrier function of colon epithelial cells from ethanol by modulating Hsp70 expression. *Pharmacology*. 2013; 91(1–2): 104–11. <https://doi.org/10.1159/000345930>
35. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med*. 2005; 33(5): 1125–1135. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000162680.52397.97>
36. Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, et al. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr*. 2013; 32(2): 213–223. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.11.003>

PIŚMIENICTWO

1. Ding RX, Goh WR, Wu RN, et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Food Drug Anal*. 2019; 27(3): 623–631. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.012>
2. Mohajeri MH, Grummer RJM, Rastall RA, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr*. 2018; 57(1): 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1703-4>
3. Nie P, Li Z, Wang Y, et al. Gut microbiome interventions in human health and diseases. *Med Res Rev*. 2019; 39(6): 2286–2313. <https://doi.org/10.1002/med.21584>
4. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11(9): 821–834. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>
5. Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2015; 13(1): 11–8. <https://doi.org/10.5217/ir.2015.13.1.11>
6. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, et al. Leaky Gut As a Danger Signal for Auto-immune Diseases. *Front Immunol*. 2017; 8: 598. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00598>
7. Otani S, Coopersmith CM. Gut integrity in critical illness. *J Intensive Care*. 2019; 7: 17. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0372-6>
8. Welsh FK, Farmery SM, Mac Lennan K. Gut barrier function in malnourished patients. *Gut*. 1998; 42(3): 396–401. <https://doi.org/10.1136/gut.42.3.396>
9. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14: 189. <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12876-014-0189-7>
10. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal Barrier Function: Molecular Regulation and Disease Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(1): 3–22. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jaci.2009.05.038>
11. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013; 5(4): 1417–35. <https://doi.org/10.3390/nu5041417>
12. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab*. 2014; 20(5): 779–786. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.003>
13. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017; 8(2): 172–184. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290756>

37. Tao KM, Li XQ, Yang LQ, et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 9: CD010050. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010050.pub2>
38. Shariatpanahi ZV, Eslamian G, Ardehali SH. Effects of Early Enteral Glutamine Supplementation on Intestinal Permeability in Critically Ill Patients. *Indian J Crit Care Med.* 2019; 23(8): 356–362. <https://dx.doi.org/10.5005%2Fj-journals-10071-23218>
39. Garcia-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Garcia Luna PP, et al. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: a systematic review. *Nutrition.* 2003; 19(9): 805–811. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(03\)00103-5](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(03)00103-5)
40. Shu XL, Yu TT, Kang K, et al. Effects of glutamine on markers of intestinal inflammatory response and mucosal permeability in abdominal surgery patients: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2016; 12(6): 3499–3506. <https://dx.doi.org/10.3892%2Fetm.2016.3799>
41. Hond ED, Peeters M, Hiele M, et al. Effect of glutamine on the intestinal permeability changes induced by indomethacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13(5): 679–685. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00523.x>
42. Pugh JN, Sage S, Hutson M, et al. Glutamine supplementation reduces markers of intestinal permeability during running in the heat in a dose-dependent manner. *Eur J Appl Physiol.* 2017; 117(12): 2569–2577. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3744-4>
43. Zuhl MN, Lanphere KR, Kravitz L, et al. Effects of oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and tight junction protein expression. *J Appl Physiol.* 2014; 116(2): 183–191. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00646.2013>
44. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2019; 68(6): 996–1002. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315136>
45. Ohashi W, Fukuda T. Contribution of Zinc and Zinc Transporters in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *J Immunol Res.* 2019; 8396878. <https://doi.org/10.1155/2019/8396878>
46. Lamberti LM, Walker CL, Chan KY, et al. Oral zinc supplementation for the treatment of acute diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2013; 5(11): 4715–40. <https://doi.org/10.3390/nu5114715>
47. Alam AN, Sarker SA, Wahed MA, et al. Enteric protein loss and intestinal permeability changes in children during acute shigellosis and after recovery: effect of zinc supplementation. *Gut.* 1994; 35(12): 1707–11. <https://doi.org/10.1136/gut.35.12.1707>
48. Sturniolo GC, Di Leo V, Ferronato A, D'Odorico A, et al. Zinc supplementation tightens „leaky gut” in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2001; 7(2): 94–8. <https://doi.org/10.1097/00054725-200105000-00003>
49. Hewlings S, Kalman D. A Review of Zinc-L-Carnosine and Its Positive Effects on Oral Mucositis, Taste Disorders, and Gastrointestinal Disorders. *Nutrients.* 2020; 12(3): 665. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fnu12030665>
50. Mahmood A, FitzHerald AJ, Marchbank T, et al. Zinc carnosine, a health food supplement that stabilises small bowel integrity and stimulates gut repair processes. *Gut.* 2007; 56(2): 168–175. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fgut.2006.099929>
51. Davison G, Marchbank T, March DS, et al. Zinc carnosine works with bovine colostrum in truncating heavy exercise-induced increase in gut permeability in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104(2): 526–536. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.134403>
52. Miyoshi Y, Tanabe S, Suzuki T. Cellular zinc is required for intestinal epithelial barrier maintenance via the regulation of claudin-3 and occludin expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016; 311(1): G105–16. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00405.2015>
53. Wang X, Valenzano MC, Mercado JM, et al. Zinc supplementation modifies tight junctions and alters barrier function of CACO-2 human intestinal epithelial layers. *Dig Dis Sci.* 2013; 58(1): 77–87. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2328-8>
54. Mocan O, Dumitrascu DL. The broad spectrum of celiac disease and gluten sensitive enteropathy. *Clujul Med.* 2016; 89(3): 335–342. <https://dx.doi.org/10.15386%2Fjmed-698>
55. Gutiérrez S, Pérez-Andrés J, Martínez-Blanco H, et al. The human digestive tract has proteases capable of gluten hydrolysis. *Mol Metab.* 2017; 6(7): 693–702. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.molmet.2017.05.008>
56. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res.* 2020; 9: F1000 Faculty Rev-69. <https://dx.doi.org/10.12688%2Ff1000research.20510.1>
57. Asmar RE, Panigrahi P, Bamford P, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology.* 2002; 123(5): 1607–15. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36578>
58. Niland B, Cash BD. Health Benefits and Adverse Effects of a Gluten-Free Diet in Non-Celiac Disease Patients. *Gastroenterol Hepatol.* 2018; 14(2): 82–91.
59. Drago S, Asmar RE, Di Pieroo M, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41(4): 408–19. <https://doi.org/10.1080/00365520500235334>
60. Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, et al. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015; 7(3): 1565–76. <https://doi.org/10.3390/nu7031565>
61. Lerner A, Shoenfeld Y, Matthias T. Adverse effects of gluten ingestion and advantages of gluten withdrawal in nonceliac autoimmune disease. *Nutr Rev.* 2017; 75(12): 1046–1058. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux054>
62. Ratna A, Mandrekar P. Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies. *Biomolecules.* 2017; 7(3): 61. <https://doi.org/10.3390/biom7030061>
63. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2015; 62(1): S38–46. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.006>
64. Bjarnason I, Peters TJ, Wise RJ. The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds. *Lancet.* 1984; 1(8370): 179–82. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)92109-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)92109-3)
65. Wang Y, Tong J, Chang B, et al. Effects of alcohol on intestinal epithelial barrier permeability and expression of tight junction-associated proteins. *Mol Med Rep.* 2014; 9(6): 2352–6. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2126>
66. Elamin E, Masclee A, Troost F, et al. Ethanol Impairs Intestinal Barrier Function in Humans through Mitogen Activated Protein Kinase Signaling: A Combined In Vivo and In Vitro Approach. *PLoS One.* 2014; 9(9): e107421. <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0107421>
67. Parlesak A, Schäfer C, Schütz T, et al. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol.* 2000; 32(5): 742–7. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(00\)80242-1](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)80242-1)
68. Swanson GR, Tieu V, Shaikh M, et al. Is moderate red wine consumption safe in inactive inflammatory bowel disease? *Digestion.* 2011; 84(3): 238–44. <https://doi.org/10.1159/000329403>
69. Elamin EE, Masclee AA, Dekker J, et al. Ethanol metabolism and its effects on the intestinal epithelial barrier. *Nutr Rev.* 2013; 71(7): 483–99. <https://doi.org/10.1111/nure.12027>
70. Bishehsari F, Magno E, Swanson G, et al. Alcohol and Gut-Derived Inflammation. *Alcohol Res.* 2017; 38(2): 163–171.
71. Rampelli S, Candela M, Turroni S, et al. Microbiota and lifestyle interactions through the lifespan. *Trends in Food Science & Technology.* 2016; 57(B): 265–272.
72. Keita AV, Söderholm JD, Ericson AC. Stress-induced barrier disruption of rat follicle-associated epithelium involves corticotropin-releasing hormone, acetylcholine, substance P, and mast cells. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22(7): 770–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01471.x>
73. Vicario M, Guilarte M, Alonso C, et al. Chronological assessment of mast cell-mediated gut dysfunction and mucosal inflammation in a rat model of chronic psychosocial stress. *Brain Behav Immun.* 2010; 24(7): 1166–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.06.002>
74. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut.* 2014; 63(8): 1293–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305690>
75. de Oliveira EP, Burini RC, Jeukendrup A. Gastrointestinal Complaints During Exercise: Prevalence, Etiology, and Nutritional Recommendations. *Sports Med.* 2014; 44(1): 79–85. <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs40279-014-0153-2>
76. Pugh JN, Fearn R, Morton JP, et al. Gastrointestinal symptoms in elite athletes: time to recognise the problem? *Br J Sports Med.* 2018; 52(8): 487–488. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098376>
77. Joyner MJ, Dasey DP. Regulation of Increased Blood Flow (Hyperemia) to Muscles During Exercise: A Hierarchy of Competing Physiological Needs. *Physiol Rev.* 2015; 95(2): 549–601. <https://dx.doi.org/10.1152%2Fphysrev.00035.2013>
78. van Wijck K, Lenaerts K, Grootjans J, et al. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 303(2): G155–68. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00066.2012>
79. Chantler S, Griffiths A, Matu J, et al. The Effects of Exercise on Indirect Markers of Gut Damage and Permeability: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med.* 2021; 51(1): 113–124. <https://doi.org/10.1007/s40279-020-01348-y>
80. Li X, Kan EM, Lu J, et al. Combat-training increases intestinal permeability, immune activation and gastrointestinal symptoms in soldiers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(8): 799–809. <https://doi.org/10.1111/apt.12269>
81. Marchbank T, Davison G, Oakes JR, et al. The nutraceutical bovine colostrum truncates the increase in gut permeability caused by heavy exercise in athletes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011; 300(3): G477–84. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00281.2010>