



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

TRABAJO FIN DE GRADO

Curso 2021/2022

**INFLUENCIA DE COMPONENTES DE LA
DIETA SOBRE LA MUCOSA INTESTINAL DE
PERSONAS CON ENFERMEDAD CELÍACA**

AUTORA: **MARÍA DEL PILAR DE HARO GONZÁLEZ**

TUTOR: **EDUARDO ARRANZ SANZ**

RESUMEN:

En el presente Trabajo Fin de Grado se analizan distintos componentes de la dieta que pueden tener efecto sobre la mucosa intestinal de personas con enfermedad celíaca (EC). Los daños producidos en la mucosa, desencadenados por la ingesta de gluten, y la regeneración de ésta son fenómenos complejos, y aún existen muchas incógnitas respecto a las alteraciones que permanecen en la mucosa, a pesar del seguimiento estricto de una dieta sin gluten (DSG), y de sus consecuencias a largo plazo. El objetivo de este trabajo es conocer la influencia de componentes de la dieta sobre la mucosa intestinal con la EC como modelo. Para tal fin se lleva a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed en la que se utilizan una combinación de términos y operadores booleanos de los que se obtienen 36 resultados. Hasta el momento, la DSG es el único tratamiento conocido para esta enteropatía, aunque existen algunos tratamientos adyuvantes en estudio, siendo el uso de probióticos uno de los más prometedores. Sin embargo, otros componentes de la dieta como algunos aminoácidos, la fibra y algunos prebióticos, los ácidos grasos de cadena corta y omega 3, algunas vitaminas y los polifenoles podrían influir en una mejor y más rápida recuperación de los daños de la mucosa. Por otro lado, las dietas de tipo occidental altas en grasas y bajas en fibra, y el alto consumo de alimentos procesados y azúcares simples podrían entorpecer la recuperación de la mucosa a pesar de seguir una DSG. En conclusión, se deberían ampliar las investigaciones científicas en este ámbito para optimizar las pautas de alimentación dirigidas a estos pacientes a través de la figura del dietista-nutricionista. **Palabras clave:** enfermedad celíaca, mucosa intestinal, inflamación, permeabilidad intestinal, nutrición, alimentos.

ABSTRACT:

This Final Degree Project analyzes different components of the diet that may influence the intestinal mucosa of people with celiac disease (CD). Mucosal damage triggered by gluten ingestion and its regeneration are complex phenomena, and there are still many unknowns regarding the alterations that remain in the mucosa, despite strict adherence to a gluten-free diet (GFD), and its long-term consequences. The aim of this work is to know the influence of dietary components on the intestinal mucosa with CD as a model. To this end, a bibliographic search is carried out in the PubMed database using a combination of terms and Boolean operators from which 36 results are obtained. So far, GFD is the only known treatment for this enteropathy, although there are some adjuvant treatments under study, being the use of probiotics one of the most promising. However, other dietary components such as some amino acids, fiber and some prebiotics, short-chain and omega-3 fatty acids, some vitamins and polyphenols could influence a better and faster recovery from mucosal damage. On the other hand, Western-type diets high in fat and low in fiber, and high consumption of processed foods and simple sugars could hinder mucosal recovery despite following a GFD. In conclusion, scientific research in this field should be expanded in order to optimize the dietary recommendations for these patients through the figure of the dietitian-nutritionist. **Keywords:** celiac disease, intestinal mucosa, inflammation, intestinal permeability, nutrition, food.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
2	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	5
3	METODOLOGÍA	6
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
4.1	COMPONENTES DE LA DIETA CON EFECTO SOBRE LA MUCOSA GASTROINTESTINAL.....	7
4.1.1	COMPONENTES DE LA DIETA CON EFECTO POSITIVO SOBRE LA REGENERACIÓN DE LA MUCOSA INTESTINAL.....	14
4.1.1.1	PROTEÍNAS Y AMINOÁCIDOS.....	14
4.1.1.2	FIBRA DIETÉTICA Y PREBIÓTICOS.....	16
4.1.1.3	LÍPIDOS.....	18
4.1.1.4	VITAMINAS Y MINERALES.....	19
4.1.1.5	POLIFENOLES	21
4.1.1.6	ADITIVOS, OTROS ALIMENTOS Y DIETAS	22
4.1.2	COMPONENTES DE LA DIETA CON EFECTO NEGATIVO SOBRE LA REGENERACIÓN DE LA MUCOSA INTESTINAL.....	23
4.1.2.1	PROTEÍNAS.....	23
4.1.2.2	CARBOHIDRATOS.....	23
4.1.2.3	LÍPIDOS.....	24
4.1.2.4	ADITIVOS Y ALCOHOL.....	26
4.1.2.5	OTROS ALIMENTOS Y DIETAS	27
5	CONCLUSIONES.....	28
6	BIBLIOGRAFÍA	29

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Explicación ilustrativa de la clasificación Marsh-Oberhuber en duodeno..... 2

Figura 2. Proceso de selección de artículos..... 7

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los resultados más relevantes..... 8

ABREVIATURAS

15-PGDH: 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa

AGS: Ácidos Grasos Saturados

AHR: Receptor de hidrocarburos de arilos

CH: Carbohidratos

CMC: Carboximetilcelulosa

COX-2: Ciclooxygenasa-2

DHA: Ácido Docosahexaenoico

DMe: Dieta Mediterránea

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DSG: Dieta sin gluten

EC: Enfermedad Celíaca

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

EPA: Ácido Eicosapentaenoico

FODMAPs: Oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables

G: Grasa

GOS: Galactooligosacáridos

IFN- γ : Interferón-gamma

IgAs: Inmunoglobulina A secretora

IL-10: Interleuquina-10

IL-15: Interleuquina-15

IL-17: Interleuquina-17

IL-17A: Interleuquina-17A

IL-18: Interleuquina-18

IL-1 β : Interleuquina-1 β

IL-21: Interleuquina-21

IL-22: Interleuquina-22

IL-6: Interleuquina-6

LIE: Linfocitos Intraepiteliales

LPS: Lipopolisacáridos bacterianos

NF- $\kappa\beta$: Factor Nuclear-kappa beta

P: Proteína

P-80: Polisorbato 80

PCR: Proteína C Reactiva

PDH: Péptidos de Defensa del Huésped

PXR: Receptor X de pregnano

SII: Síndrome del Intestino Irritable

SII-D: Síndrome del Intestino Irritable con predominio de diarrea

TEER: Resistencia Eléctrica Transepitelial

TGF- β : Factor de crecimiento transformante-beta

TGm: Transglutaminasa microbiana

TGF2: Transglutaminasa tisular 2

TNF- α : Factor de necrosis tumoral-alfa

UI: Unidades Internacionales

ZO-1: Zonula Occludens-1

1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune que afecta a individuos genéticamente susceptibles, debido a una respuesta inmunitaria desencadenada por la ingestión de gluten, y la intervención de otros factores ambientales aún desconocidos (Lebwohl *et al.*, 2018; Lasa *et al.*, 2019).

Es considerada una enfermedad global, por lo que se han realizado estudios de prevalencia a nivel mundial. En una revisión sistemática y metaanálisis reciente (Singh *et al.*, 2018) se encontró que la prevalencia de EC basada en la serología -Anticuerpos antitransglutaminasa y/o antiendomiso- es del 1,4% a nivel mundial, mientras que la prevalencia basada en la confirmación por biopsia intestinal –con alteraciones de tipo Marsh II o superiores- es del 0,7%. Además, se encontraron diferencias en cuanto a sexo, edad y localización. Así, la EC es 1,5 veces más frecuente en mujeres que en hombres y aproximadamente el doble en niños que en adultos, mientras que la mayor prevalencia se observa en Europa y Oceanía y la menor en Sudamérica.

La EC se puede presentar con síntomas gastrointestinales, pero también con síntomas y signos sistémicos relacionados con la malabsorción, la activación inmunitaria y la producción de anticuerpos frente al enzima transglutaminasa tisular 2 (TGt2). Incluso algunos pacientes son mínimamente sintomáticos o presentan manifestaciones subclínicas. Aunque la diarrea sigue siendo el síntoma más común, el diagnóstico en la mayoría se basó en la presencia de otros signos o síntomas como la osteoporosis, anemia, hinchazón o hábitos intestinales irregulares. Otros presentaron síntomas menos frecuentes que incluyen infertilidad, migrañas, síntomas neuropsiquiátricos y niveles anormales de enzimas hepáticas (Lebwohl y Rubio-Tapia, 2021).

Debido a la variabilidad de síntomas entre pacientes y a la existencia de enfermos asintomáticos, el diagnóstico de la EC puede ser complejo. El “patrón oro” para el diagnóstico es la combinación de alteraciones en la mucosa, confirmada en la biopsia intestinal, y pruebas serológicas positivas (Villanacci *et al.*, 2020).

Los **marcadores serológicos** para el diagnóstico que permiten identificar a los sujetos que deberían someterse a una biopsia intestinal, son los siguientes:

- Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA: valores altos de estos anticuerpos -mayores a cinco veces el valor de corte positivo- son casi siempre indicativos de EC, especialmente en niños.
- Anticuerpos antiendomiso IgA.
- Anticuerpos antigliadina IgA: su uso está obsoleto en adultos, pero puede ser de utilidad en niños menores de dos años.

Aquellos individuos adultos con serología positiva se someterán a una **biopsia** por endoscopia para determinar si existen alteraciones en la mucosa. Las muestras de biopsia deben ser tomadas del bulbo duodenal y la segunda porción del duodeno, con al menos dos muestras de cada localización.

Las **pruebas genéticas** en personas con EC se asocian con los heterodímeros HLA-DQ2 (codificado por los alelos HLA-DQB1*02 y DQA1*05) en la mayoría de los pacientes, y HLA-DQ8 (codificado por los alelos HLA-DQA1*03 y DQB1*0302). La principal relevancia clínica de esta prueba es la exclusión del diagnóstico de EC en ausencia de HLA-DQ2 y DQ8.

Las lesiones de la mucosa pueden presentar un amplio rango de anomalías, de acuerdo con la clasificación de Marsh-Oberhuber (Marsh, 1992; Oberhuber, 1999) (Figura 1).

- La clasificación Marsh 0 corresponde a una mucosa intestinal sana sin alteraciones.
- La lesión de Marsh I refleja una mucosa casi normal pero inflamada, con infiltración de linfocitos intraepiteliales (LIE) en las vellosidades.
- La lesión de Marsh II presenta, al mismo tiempo, un aumento del tamaño de las criptas intestinales o hipertrofia.
- En Marsh III, además, hay distintos grados de lesión (a, b y c) dependiendo del aplanamiento de la mucosa a causa de la atrofia vellositaria y la inflamación de la lámina propia (Dunne *et al.*, 2020).

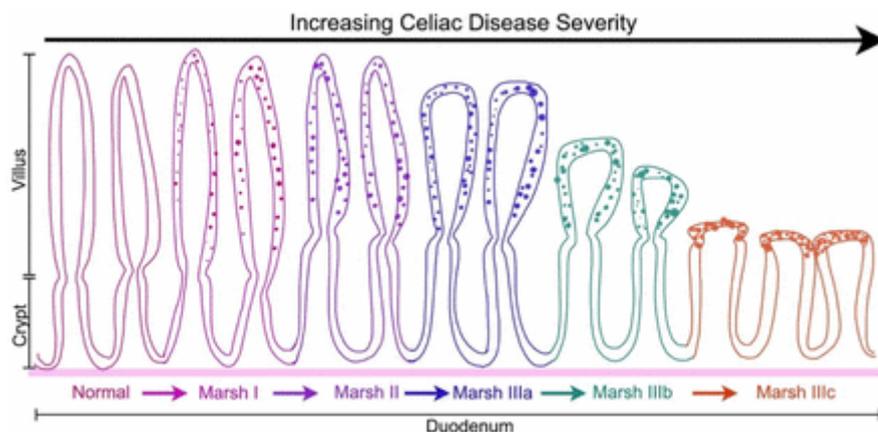


Figura 1. Explicación ilustrativa de la clasificación Marsh-Oberhuber en duodeno (Ehsan *et al.*, 2021)

Cabe destacar el origen de los cambios producidos en la mucosa de personas con EC. Así, fragmentos peptídicos resultantes de la digestión parcial del gluten se unen a receptores, lo que provoca la liberación de zonulina, que altera las proteínas de las uniones estrechas y, como consecuencia, se produce un **incremento de la permeabilidad intestinal** (Leonard *et al.*, 2017; Valitutti y Fasano, 2019). Este suceso provoca una respuesta inflamatoria en individuos genéticamente predispuestos, lo que conduce a la activación del sistema inmunitario y al incremento de la expresión en la mucosa de IL-15, IL-18 y de interferones de tipo I, y la captación de linfocitos CD8+ (Lindfors *et al.*, 2019; Martucciello *et al.*, 2020), promoviendo, además, algunas de estas citoquinas una mayor alteración de las proteínas de las uniones estrechas y de las uniones

adherentes (Cardoso-Silva *et al.*, 2019). La IL-15 parece contribuir en gran medida al desarrollo de la enfermedad, ya que puede inhibir los efectos reguladores de los linfocitos CD4+, promover la pérdida de tolerancia oral y de regulación inmunitaria y permitir a los LIE dañar y destruir las células del epitelio induciendo su apoptosis, lo que conduce a la **atrofia de las vellosidades** (Lindfors *et al.*, 2019). Asimismo, durante la EC activa hay una sobreexpresión del receptor de transferrina CD71 que transforma a la inmunoglobulina A secretora (IgAs) en un caballo de Troya que promueve el transporte de péptidos de gliadina sin digerir a la lámina propia a través de la vía transcelular o paracelular, provocando la activación del sistema inmunitario innato y adaptativo (Leonard *et al.*, 2017; Valitutti y Fasano, 2019; Vancamelbeke y Vermeire, 2017).

Por parte de la inmunidad adaptativa, los fragmentos de gluten deamidados por la enzima TGt2 -de mayor inmunogenicidad- se presentan a las células CD4+, que provocan una respuesta Th2 -que conduce a la proliferación de linfocitos B- y una respuesta Th1, con la consiguiente liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IFN- γ , IL-21), la migración de células Natural Killers (NK) al epitelio intestinal y el incremento de linfocitos intraepiteliales CD8+ (Leonard *et al.*, 2017).

En la EC se han observado también **alteraciones de la microbiota intestinal** en comparación con individuos sanos. Así, las poblaciones de *Firmicutes* y *Bifidobacterium* se encuentran disminuidas, mientras que están aumentadas las poblaciones de *Proteobacteria*, *Bacteroides*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus* (Bascañán *et al.*, 2020; Cukrowska *et al.*, 2017; Domsa *et al.*, 2020).

Debido a la inflamación y las alteraciones producidas en la mucosa, la absorción de nutrientes se ve alterada, lo que deriva en diversas deficiencias nutricionales (Cardo *et al.*, 2021). El seguimiento de una dieta sin gluten (DSG) promoverá la recuperación de la mucosa al inicio, pero en el largo plazo esta dieta puede llevar al desequilibrio de la alimentación si no se planifica correctamente. Así, en la revisión bibliográfica realizada por estos mismos autores, se encontró que los adultos celíacos presentan una ingesta alta en grasa y en grasa saturada; baja ingesta de carbohidratos complejos y fibra, pero alta en azúcares simples; ingesta deficiente de vitaminas D, E y del grupo B; así como bajo consumo de hierro, calcio, magnesio, zinc, yodo, potasio, selenio y manganeso.

De acuerdo con Dunne *et al.* (2020), la infiltración de LIE y la atrofia de las vellosidades son las principales características en una mucosa alterada por la EC. Sin embargo, esta evidencia se basa en la información limitada que aportan las tinciones estándar de tejidos y la imagen bidimensional observada a través de microscopía óptica. Una característica de la mucosa remodelada observada por Myrsky *et al.* (2009) es la alteración de la microvasculatura, derivando en estructuras vasculares inmaduras que pueden resultar en un aumento de la permeabilidad de los vasos, lo que puede permitir el acceso al tejido de distintas células y moléculas.

Asimismo, la recuperación de la mucosa tras comenzar una DSG se suele situar en dos años en el 95% de los pacientes en edad pediátrica. Sin embargo, el porcentaje y el tiempo necesario para la recuperación es más dudoso en

adultos (Rubio-Tapia *et al.*, 2010). Los mismos autores reconocen que, además de la dificultad en la adherencia a la DSG, no están claros otros factores implicados en la persistencia en los daños intestinales en adultos en tratamiento con esta dieta. Kaukinen *et al.* (2007) también exponen que, a pesar de una adherencia estricta a la DSG, las anomalías en la mucosa del intestino delgado pueden persistir, lo que podría denominarse EC refractaria o Esprúe inclasificable. El ensayo realizado por Lanzini *et al.* (2009) muestra un 27% de pacientes adultos que no responde histológicamente a la DSG tras más de un año de seguimiento estricto, y entre el 73% de pacientes que mejoran, el 89% sigue manteniendo linfocitosis intraepitelial, a pesar de una remisión casi total de los síntomas en todos ellos. De esto se deduce que la desaparición de los síntomas no es un indicador fiable de la regeneración de la mucosa intestinal, así como tampoco lo es la normalización de los anticuerpos específicos (Makharia *et al.*, 2022)

Por otro lado, Hære *et al.* (2016) encontraron que la recuperación total de la mucosa (Marsh 0) se observó en el 81% de los pacientes y la recuperación parcial (Marsh 0-II) en el 94% tras un largo periodo de tiempo de 8,1 años de seguimiento. Solamente un 6% de los pacientes mostraron atrofia persistente de las vellosidades después de 8 años.

Hasta ahora, la DSG estricta ha sido el único tratamiento para estos pacientes y, aunque el estudio anterior muestra una recuperación mayoritaria de la mucosa, el porcentaje de pacientes que no consiguen esta recuperación debe ser tenido en cuenta.

Además, como muestra el estudio realizado por Laurikka *et al.* (2019), algunos pacientes siguen presentando síntomas a pesar de seguir una DSG y haber experimentado una recuperación de la mucosa intestinal. Incluso, el estudio concluye que la asociación entre los síntomas y la inflamación de la mucosa es más compleja de lo que se pensaba hasta ahora, ya que otros componentes de la dieta, como la fibra, pueden tener un efecto sobre la sintomatología. También Dunne *et al.* (2020) exponen sus dudas sobre si únicamente la exclusión del gluten puede producir una recuperación completa de la mucosa del intestino delgado o si las consecuencias de la activación inmunitaria provocada por el gluten permanecen en el tiempo, ya que los últimos hallazgos sugieren que, incluso en un epitelio aparentemente normal y con el seguimiento estricto de una DSG, persisten algunos cambios sutiles, y siguen activas vías de señalización celular (Wnt) asociadas a la atrofia vellositaria y a la hiperplasia de las criptas intestinales (Dotsenko *et al.*, 2021). Asimismo, los hallazgos de Dotsenko *et al.* (2021) ponen también de manifiesto que los pacientes con EC que siguen una DSG presentan una expresión significativamente menor de proteínas intestinales para el transporte de moléculas pequeñas, que puede contribuir a la deficiencia en micronutrientes.

Hasta el momento, existen varios tratamientos en estudio, basados en la utilización de endopeptidasas de gliadina, acetato de larazotida o anticuerpos monoclonales anti IL-15, entre otros, cuyo objetivo es restaurar la tolerancia inmunológica al gluten, controlar la permeabilidad intestinal y bloquear la activación inmunológica inducida por este, especialmente en pacientes con EC refractaria (Kulkarni *et al.*, 2021; Valitutti y Fasano, 2019). Además, se buscan

otros tratamientos adyuvantes que puedan mejorar el efecto de la DSG. Uno de los tratamientos seguros y con mejores resultados hasta ahora es el uso de **probióticos**. Así, el metaanálisis realizado por Seiler *et al.* (2020) muestra el efecto de suplementos probióticos sobre diferentes aspectos de pacientes con EC. En la mayoría de los ensayos analizados se encuentra una mejora de los síntomas con distintos tipos de probióticos, comparado con un grupo placebo. Asimismo, la ingesta de probiótico conduce a cambios positivos en la microbiota fecal, aunque las evidencias de su efecto sobre distintos marcadores de inflamación y la permeabilidad intestinal no son aún concluyentes, según estos autores.

Por todo esto, parece necesario explorar si, además del seguimiento de una DSG correcta y nutritiva, algunos componentes de la dieta pueden afectar a otros aspectos de la integridad del epitelio intestinal, de la mucosa intestinal y a la sintomatología de estos pacientes.

2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Justificación

Seguir una dieta estricta sin gluten es el único tratamiento conocido hasta ahora para la enfermedad celíaca. También es sabido que una incorrecta planificación de esta dieta puede ocasionar un desequilibrio de la alimentación y la aparición de déficits nutricionales. Los estudios realizados hasta el momento apuntan a que un porcentaje no desdeñable de pacientes, especialmente adultos, responden de forma inadecuada y/o sus síntomas persisten a pesar de la retirada del gluten tras largos periodos. Ya que la recuperación de la mucosa intestinal tras un daño, como el ocurrido en la enfermedad celíaca, es un fenómeno complejo, en este trabajo se pretenden identificar otros componentes de la dieta que puedan influir positiva o negativamente en la regeneración de la mucosa una vez que el gluten ha sido retirado de la alimentación.

Objetivos

Objetivo general:

Conocer la influencia de distintos componentes de la dieta sobre la mucosa intestinal con la enfermedad celíaca como modelo.

Objetivos específicos:

1- Determinar los componentes de la alimentación que pueden jugar un papel regenerador de la mucosa intestinal.

2- Determinar los componentes de la alimentación que pueden tener una influencia negativa en la regeneración de la mucosa intestinal.

3 METODOLOGÍA

La búsqueda de publicaciones se realiza en la base de datos PubMed, y la última fecha de búsqueda es el 26/05/2022. Para la búsqueda se utiliza la siguiente combinación de términos MeSH y no MeSH junto a los operadores booleanos AND y OR: ("intestinal mucosa") AND (inflammation OR "intestinal permeability") AND (nutrients OR food). A estos resultados se le aplican los siguientes filtros de búsqueda: artículos publicados en los últimos 5 años, artículos con texto completo disponible, artículos en inglés y en humanos. De esta búsqueda se obtienen 297 resultados, a los que se aplican los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión

- Artículos sobre el efecto de alimentos en la mucosa intestinal.
- Artículos sobre el efecto de macronutrientes y micronutrientes sobre la mucosa intestinal.
- Artículos sobre el efecto de componentes de la dieta como la fibra, los prebióticos, los ácidos grasos de cadena corta, los polifenoles, etc. sobre la mucosa intestinal.
- Artículos sobre el efecto de otros elementos de la dieta como conservantes, edulcorantes, etc., sobre la mucosa intestinal.
- Ensayos *in vitro* y en animales relevantes incluidos en los artículos de revisión, revisiones sistemáticas y metaanálisis seleccionados, ante la falta estudios clínicos en esta temática.

Criterios de exclusión

- Artículos centrados en el efecto de los componentes de alimentos en patologías no intestinales, aunque alguno de los mecanismos propuestos sea a través de la mucosa del intestino.
- Artículos de estudios *in vitro* y en animales, excepto aquellos resultados relevantes incluidos en las revisiones seleccionadas.
- Artículos de temática exclusiva sobre la microbiota intestinal.
- Artículos con temática exclusiva de probióticos no procedentes de alimentos.
- Artículos centrados en el efecto de la alimentación sobre la mucosa de recién nacidos y lactantes.
- Artículos que valoran exclusivamente el efecto de alimentos o extractos exóticos o no comunes en nuestro medio.
- Artículos con texto completo no disponible.

De los 297 resultados se hace un primer cribado en base al título y se descartan aquellos artículos que no guardan relación con la temática o no se ajustan a los criterios seleccionados. De este cribado se obtienen 55 resultados. Posteriormente se realiza una lectura del resumen y una lectura completa de los artículos en los casos necesarios en las que se identificaron 39 artículos elegibles, tras descartar aquellos sin acceso a texto completo y aquellos que no se ajustan a los criterios de inclusión o cumplen con algún criterio de exclusión. Tras una lectura crítica se incluyen finalmente 36 resultados (Figura 2).

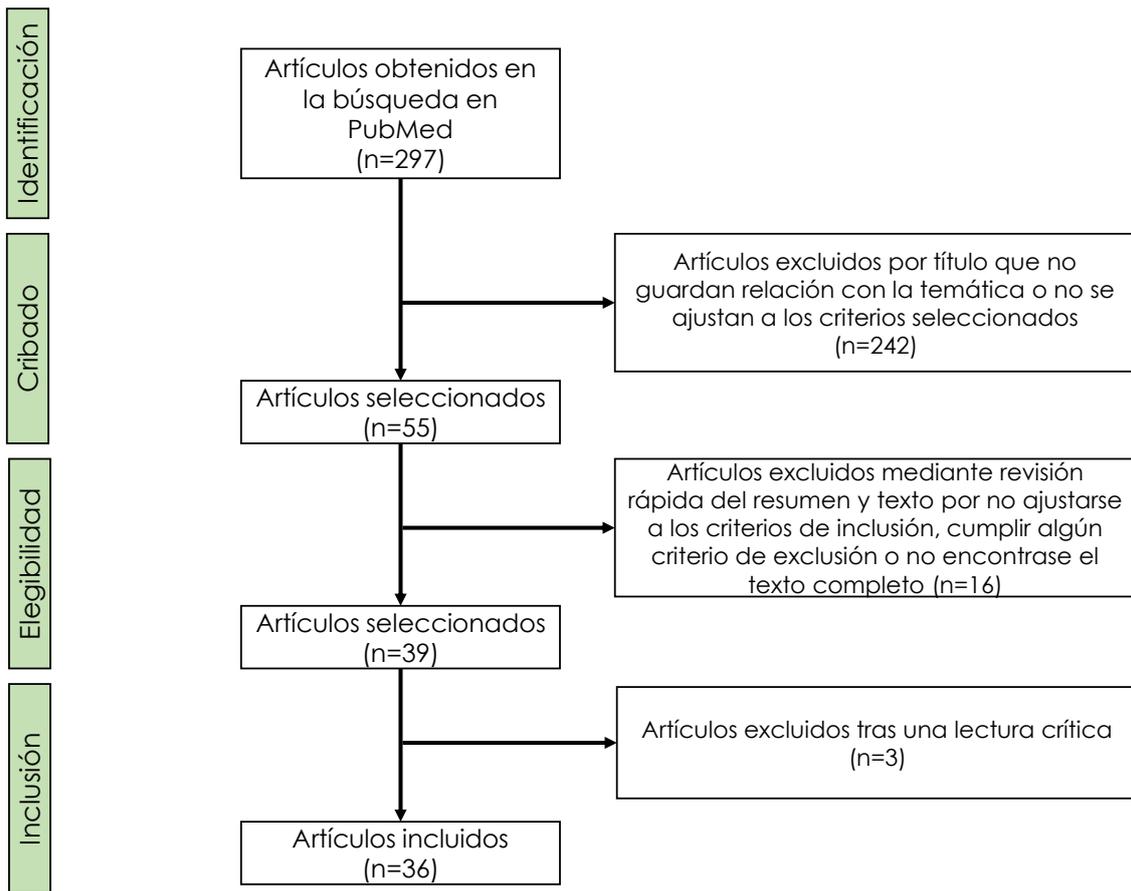


Figura 2. Proceso de selección de artículos.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 COMPONENTES DE LA DIETA QUE INFLUYEN EN LA MUCOSA GASTROINTESTINAL

La mucosa o barrera intestinal mantiene el control y la coordinación de todos los procesos fisiológicos que tienen lugar a lo largo del tracto gastrointestinal y se encarga de mantener su homeostasis normal. Se han seleccionado diversos artículos que recogen cómo algunos nutrientes o componentes de la dieta pueden modificar esta barrera intestinal en condiciones fisiológicas, pero también en condiciones patológicas y de inflamación, como ocurre en la EC.

En la tabla 1 se muestra un resumen de los resultados obtenidos.

Tabla 1. Resumen de los resultados más relevantes.

Autor, año y tipo de artículo	Tipo de ensayo y/o población de estudio	Alimentación/ componentes de la dieta evaluados	Principales resultados sobre alimentación/componentes de la dieta con efecto positivo sobre la mucosa intestinal	Principales resultados sobre alimentación/componentes de la dieta con efecto negativo sobre la mucosa intestinal
Bailey y Holscher, 2018. Revisión.	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y ensayos en humanos.	Dieta Mediterránea	DMe rica en fibra, polifenoles, grasa poliinsaturada disminuye inflamación intestinal, mejora microbiota, permeabilidad y endotoxemia.	
Bancil <i>et al.</i> , 2021. Revisión.	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y ensayos en humanos.	Emulsionantes		P-80, CMC, carragenanos fomentan la permeabilidad e inflamación intestinal. P-80, CMC, monolaurato de glicerol alteran la microbiota, la capa de moco e incrementan LPS bacterianos.
Binienda <i>et al.</i> , 2020. Revisión.	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y ensayos en humanos.	Fibra dietética y prebióticos, ácidos grasos de cadena corta, media y larga, aditivos, glucosa, fructosa	Fibra, GOS, ácido cáprico, EPA y DHA mejoran la permeabilidad intestinal y función de barrera. Butirato mejora la capa de moco. Fosfatidilcolina (lecitina) mejora permeabilidad, función de barrera e inflamación.	Ácido láurico y cáprico podrían aumentar la permeabilidad intestinal. Dietas altas en fructosa alteran permeabilidad y provocan endotoxemia e inflamación. Glucemia elevada altera permeabilidad.
Bowser <i>et al.</i> , 2020. Ensayo clínico.	30 hombres adultos sanos, normopeso y sedentarios.	Ensayo controlado isocalórico. Dieta alta en Grasa: G 55% (25% AGS), CH 30%, P 15% Dieta Control: CH 55%, G 30% (9% AGS), P 15%		Dieta alta en grasa produce aumento de la endotoxemia sin alteración de la permeabilidad intestinal.
Brand <i>et al.</i> , 2020. Revisión.	Ensayos <i>in vivo</i> en animales y humanos.	Dióxido de titanio		Induce estrés oxidativo, inflamación e hiperplasia intestinal y se acumula principalmente en íleon.
Camilleri, 2021. Revisión.	Ensayos en humanos	Prebióticos	GOS mejoran la permeabilidad intestinal en adultos obesos. Inulina apenas afecta la permeabilidad en niños con DM1.	

Autor, año y tipo de artículo	Tipo de ensayo y/o población de estudio	Alimentación/ componentes de la dieta evaluados	Principales resultados sobre alimentación/componentes de la dieta con efecto positivo sobre la mucosa intestinal	Principales resultados sobre alimentación/componentes de la dieta con efecto negativo sobre la mucosa intestinal
Cucinotta <i>et al.</i> , 2021. Revisión.	Ensayos <i>in vivo</i> en animales y humanos - niños con EI	Dieta occidental		Baja ingesta de omega 3 y alta de omega 6 incrementa el riesgo de inflamación y enfermedad de Crohn. Emulsionantes, CMC, carragenanos alteran la permeabilidad del intestino.
Drabińska <i>et al.</i> , 2020. Ensayo clínico.	Ensayo aleatorizado controlado con placebo - 34 niños con EC que siguen DSG.	Prebióticos 10 g/d oligofructosa enriquecida con inulina (12 días) Placebo: maltodextrina	Efecto mínimo sobre la permeabilidad intestinal.	
Farré <i>et al.</i> , 2020. Revisión.	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y ensayos en humanos.	Vitamina A y D, glutamina, arginina, fibra, AGCC	Vit A y D, glutamina, arginina, AGCC mejoran la permeabilidad intestinal y función de barrera. Vita A y D, Glutamina, fibra dietética, AGCC mejoran la inflamación intestinal. Vitamina A, D, fibra y AGCC mejoran la microbiota.	
Ganda Mall <i>et al.</i> , 2020. Ensayo clínico.	Ensayo aleatorizado de grupos paralelos controlado con placebo – 51 individuos independientes de ≥ 65 años.	Fibra y prebióticos (6 semanas) 12 g/d arabinosilanos, betaglucanos de avena o maltodextrina (placebo)	No se observan cambios significativos en permeabilidad intestinal, microbiota ni marcadores de inflamación.	
Gibbs <i>et al.</i> , 2021. Ensayo clínico.	Ensayo aleatorizado controlado con placebo – 62 individuos adenoma colorrectal y mucosa rectal normal.	Vitamina D y calcio (1 año) 1000 UI/d vitD3 1200 mg/d calcio Calcio+vitD3 Placebo	Vitamina D3 disminuye significativamente COX-2. Vitamina D3 + calcio aumentan significativamente 15-PGDH.	

Autor, año y tipo de artículo	Tipo de ensayo y/o población de estudio	Alimentación/ componentes de la dieta evaluados	Principales resultados sobre alimentación/componentes de la dieta con efecto positivo sobre la mucosa intestinal	Principales resultados sobre alimentación/componentes de la dieta con efecto negativo sobre la mucosa intestinal
Giorgio <i>et al.</i> , 2022. Revisión.	Ensayos en humanos: niños < 18 años con SII.	Fibra dietética y prebióticos.	Psyllium mejora sintomatología, pero no afecta a permeabilidad intestinal ni microbiota. Prebióticos pueden prevenir el paso de endotoxinas, mejorar inflamación y permeabilidad intestinal.	FODMAPs pueden empeorar la sintomatología.
Jalili <i>et al.</i> , 2019. Ensayo clínico.	Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo – 100 mujeres de 18 a 75 años con SII.	Vitamina D3 (50000 UI/15 d) e isoflavonas. Isoflavonas+placebo, isoflavonas+vitD3, placebo+placebo, vitD3+placebo.	Isoflavonas, vitD3 y vitD3+isoflavonas disminuyen inflamación (NF- κ B) y permeabilidad intestinal. Isoflavonas y vitD3+isoflavonas disminuye TNF- α	
Khosbin y Camilleri, 2020. Revisión.	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y ensayos en humanos.	Fibra, prebióticos, Vitamina A y D, zinc, polifenoles, proteínas, glutamina, arginina, triptófano, grasa, glucosa y fructosa, alcohol, emulsionantes	Glutamina, triptófano, arginina, fibra, algunos prebióticos, vitamina A y D, zinc (+vit A) y algunos polifenoles mejoran la permeabilidad intestinal. Glutamina, triptófano y algunos polifenoles mejoran la inflamación intestinal. Arginina, vitamina A mejoran la capa de moco. Fibra mejora la función de linfocitos Treg.	Glucosa y fructosa alteran la microbiota y la glucemia elevada altera la permeabilidad intestinal. Dietas altas en grasa aumentan los ácidos biliares y alteran la permeabilidad intestinal. Alcohol altera la permeabilidad intestinal y aumenta la inflamación. Emulsionantes alteran la microbiota.
Lacerda <i>et al.</i> , 2021. Ensayo clínico.	Ensayo ciego controlado aleatorizado – 53 individuos con EI y sanos.	Dieta Mediterránea 8 semanas Pacientes+DMe; Pacientes sin intervención; Sanos+DMe; Sanos sin intervención	La DMe no afecta significativamente a la permeabilidad, inflamación o sintomatología gastrointestinal.	
Lerner y Matthias, 2020. Revisión.	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y ensayos en humanos.	Transglutaminasa microbiana.		La TGM puede ser inmunogénica, alterar la permeabilidad, la capa de moco y favorecer la absorción de gliadina.

Autor, año y tipo de artículo	Tipo de ensayo y/o población de estudio	Alimentación/ componentes de la dieta evaluados	Principales resultados sobre alimentación/componentes de la dieta con efecto positivo sobre la mucosa intestinal	Principales resultados sobre alimentación/componentes de la dieta con efecto negativo sobre la mucosa intestinal
Marasco <i>et al.</i> , 2020. Revisión.	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i> y ensayos en pacientes con EC.	Prebióticos y avena.	Inulina enriquecida con oligofructosa mejora la microbiota, incrementa AGCC y mejora inflamación. Fructanos tipo inulina pueden mejorar absorción de hierro y calcio intestinal.	La prolamina de la avena (avenina) podría ser inmunogénica en algunos individuos con EC.
McCarty y Lerner, 2021. Revisión.	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y ensayos en humanos.	Nutraceúticos	Glutamina ejerce efecto trófico sobre el epitelio, mejora función de barrera y promueve absorción de nutrientes.	
Mokkala <i>et al.</i> , 2018. Ensayo clínico.	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo – 200 mujeres embarazadas con sobrepeso y permeabilidad intestinal.	Omega-3 (1,2 g/d) y probióticos (21 semanas) Probiótico+placebo Omega-3+placebo Omega-3+probiótico Placebo+placebo	Omega-3 no ejerce efecto sobre la permeabilidad intestinal ni los LPS bacterianos en plasma.	
Mörkl <i>et al.</i> , 2018. Estudio descriptivo.	Estudio transversal - 102 mujeres	Dieta y asociación con permeabilidad intestinal.		Mayor consumo de calorías, CH, proteínas, vit B12 y sodio se asocia con mayor permeabilidad.
Paone y Cani, 2020. Revisión.	Ensayos <i>in vivo</i> en animales y humanos.	Fibra, grasa, dieta occidental, emulsionantes	Fibra mejora la inflamación intestinal y la capa de moco.	Dietas altas en grasa/dieta occidental y emulsionantes alteran la microbiota, la capa de moco y aumentan la permeabilidad intestinal.
Peron <i>et al.</i> , 2020. Revisión.	Ensayos <i>in vivo</i> en animales y humanos.	Fibra dietética, prebióticos, polifenoles, triptófano	Triptófano y fibra mejoran la permeabilidad intestinal. Fibra, inulina, antocianinas mejoran la inflamación y lesiones del tracto gastrointestinal. Flavonoides mejoran la permeabilidad y la integridad de la barrera intestinal.	

Autor, año y tipo de artículo	Tipo de ensayo y/o población de estudio	Alimentación/ componentes de la dieta evaluados	Principales resultados sobre alimentación/componentes de la dieta con efecto positivo sobre la mucosa intestinal	Principales resultados sobre alimentación/componentes de la dieta con efecto negativo sobre la mucosa intestinal
Pražnikar <i>et al.</i> , 2020. Ensayo clínico	Ensayo cruzado controlado aleatorizado – 28 individuos con sobrepeso.	Kéfir 300 mL – 21 días Control: leche sin fermentar	Kéfir mejora permeabilidad intestinal.	
Qu <i>et al.</i> , 2021. Revisión.	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y ensayos en humanos.	Fibra dietética, proteína y grasas	Fibra mejora capa de moco	Dietas altas en proteína o grasa alteran capa de moco.
Riviere <i>et al.</i> , 2022. Ensayo clínico.	Ensayo cruzado controlado aleatorizado – 20 individuos IMC>30 kg/m ² y alto consumo carne roja.	Vegetales de hoja verde (12 semanas) > 2 raciones/d	Mejora no significativamente niveles plasmáticos de TNF-α.	No mejora la inflamación intestinal.
Rohr <i>et al.</i> , 2020. Revisión.	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y ensayos en humanos.	Grasa y dieta occidental		Dietas con exceso de grasa alteran la permeabilidad del epitelio (directa e indirectamente a través de los ácidos biliares) y favorece la inflamación intestinal.
Rubin <i>et al.</i> , 2020. Estudio de cohortes.	Estudio de cohortes prospectivo - 56.4468 individuos	Fibra, carne roja y procesada y relación con enfermedades inflamatorias	Adecuado consumo de fibra protege frente a EII. Un mayor consumo de carne no se asocia con mayor riesgo de EII.	
Sáez-González <i>et al.</i> , 2019. Revisión.	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y ensayos en humanos – EII	Arginina, triptófano, fibra dietética, grasa	Arginina regula la diferenciación de los macrófagos M1-M2. Triptófano regula la inmunidad e inflamación relacionada con la función de barrera. Fibra mejora inflamación, capa de moco y función de barrera.	Dietas altas en grasa aumentan citoquinas proinflamatorias y disminuyen linfocitos Treg en colon.
Severo <i>et al.</i> , 2021. Metaanálisis.	Ensayos clínicos en pacientes con EII	Glutamina	No se observan efectos sobre la permeabilidad, morfología intestinal, síntomas y marcadores de inflamación.	

Autor, año y tipo de artículo	Tipo de ensayo y/o población de estudio	Alimentación/ componentes de la dieta evaluados	Principales resultados sobre alimentación/componentes de la dieta con efecto positivo sobre la mucosa intestinal	Principales resultados sobre alimentación/componentes de la dieta con efecto negativo sobre la mucosa intestinal
Shin y Lim, 2020. Revisión	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y ensayos en humanos – EII	Ácidos grasos, polifenoles	Omega-3, antocianinas, resveratrol reducen marcadores inflamatorios intestinales.	
Um <i>et al.</i> 2022. Estudio de cohortes	Estudio prospectivo de cohortes – 588 individuos	Emulsionantes y ultraprocesados y relación con inflamación y permeabilidad intestinal		Alimentos ultraprocesados y emulsionantes aumentan inflamación sistémica. Alimentos ultraprocesados (pero no emulsionantes) aumentan la permeabilidad intestinal.
Usuda <i>et al.</i> 2021. Revisión.	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y ensayos en humanos	Fibra y grasa	Fibra mejora inflamación y capa de moco. AGCC mejoran permeabilidad e integridad de la barrera intestinal. Omega-3 (DHA) disminuye incidencia de colitis ulcerosa.	Exceso de grasas saturadas alteran la microbiota, inducen inflamación intestinal y aumentan permeabilidad (aumento de ácidos biliares).
Verediano <i>et al.</i> , 2021. Revisión.	Ensayos <i>in vivo</i> en animales	Antocianinas	Mejora de la microbiota, permeabilidad y capa de moco.	
Wilms <i>et al.</i> , 2019.	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseño paralelo – 52 adultos sanos; 48 adultos mayores	Pectina 15 g/d – 4 semanas	No efecto sobre la función de barrera.	
Wu <i>et al.</i> , 2020. Revisión.	Ensayos preclínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Arginina, triptófano, aas ramificados, fibra y prebióticos, ácidos grasos de cadena media y larga, vit. A, D, B3, Zn	Arginina (aumento óxido nítrico), triptófano, aas ramificados, fibra y prebióticos (aumento AGCC), ácidos láurico, palmítico y oleico, vit. A, D, B3 y zinc mejoran producción de PDH.	Una dosis excesiva de triptófano, vitamina A y B3 podría tener el efecto contrario.
Zhou <i>et al.</i> , 2019	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo – 106 individuos con SII-D	Glutamina 15 g/d – 8 semanas	Mejora permeabilidad intestinal y sintomatología.	

4.1.1 COMPONENTES DE LA DIETA CON INFLUENCIA POSITIVA SOBRE LA REGENERACIÓN DE LA MUCOSA GASTROINTESTINAL

4.1.1.1 PROTEÍNAS Y AMINOÁCIDOS

Glutamina

El aminoácido glutamina es la fuente de energía más importante tanto para las células inmunitarias como para los enterocitos, y se convierte en esencial cuando el organismo se encuentra en condiciones adversas.

Los artículos de revisión realizados por Farré *et al.* (2020) y Khoshbin y Camilleri (2020) recogen diferentes efectos de la glutamina tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*. Ensayos *in vitro* sobre células Caco-2 muestran que la privación de glutamina exógena y endógena incrementa la permeabilidad paracelular a manitol, lo cual se asocia con una regulación a la baja y una redistribución de las proteínas de las uniones estrechas claudina-1, ocludina y ZO-1. El tratamiento con glutamina sobre estas mismas células presenta un efecto protector de la disfunción de la barrera epitelial al restablecer la correcta distribución de las proteínas ocludina y ZO-1. También, en ensayos *in vitro* la glutamina reduce la producción de las citoquinas proinflamatorias y mejora los niveles de la IL-10 antiinflamatoria en las células epiteliales y los linfocitos T y B, lo que contribuye al mantenimiento de la homeostasis de la mucosa intestinal. Asimismo, la glutamina podría actuar como un secretagogo del péptido similar a glucagón-2 (GLP-2), el cual es secretado por células enteroendocrinas y ejerce un efecto trófico sobre el epitelio, promueve la absorción de nutrientes y la mejora de la función de barrera intestinal (McCarty y Lerner, 2021).

Al estudiar sus efectos en humanos, un ensayo controlado aleatorizado muestra una mejora de la permeabilidad intestinal, a través del test lactulosa/manitol, y una mejora de la morfología en pacientes con enfermedad de Crohn (Farré *et al.*, 2020; Khoshbin y Camilleri, 2020). No obstante, resultados similares se observan con otros componentes proteicos como la proteína whey. También en ensayos controlados con placebo, doble ciego y aleatorizados, los pacientes con síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea (SII-D), tras una infección y la permeabilidad intestinal aumentada, muestran una reducción de síntomas y de la frecuencia defecatoria, además de mejorar la consistencia de las heces y la permeabilidad intestinal con la administración de un suplemento oral de glutamina tras 8 semanas de tratamiento (Zhou *et al.*, 2018). Sin embargo, el metaanálisis realizado por Severo *et al.* (2021), no encuentra efectos de la suplementación con glutamina sobre la permeabilidad y morfología intestinal, síntomas intestinales y marcadores de inflamación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Arginina

Este aminoácido semi-esencial actúa como sustrato para diferentes enzimas como la óxido nítrico sintasa, productora de pequeñas cantidades de óxido nítrico que contribuye al mantenimiento de la barrera epitelial intestinal (Farré *et al.*, 2020).

Se han llevado a cabo algunos ensayos con arginina en modelos preclínicos, pero no en estudios clínicos, tal y como señalan Farré *et al.* (2020) y Khoshbin y Camilleri (2020). Algunos de los ensayos *in vitro* o en modelos animales recogidos por estos autores muestran una prevención en el incremento de la permeabilidad paracelular cuando se administra L-arginina en condiciones de estrés por calor, hipoxia yeyunal inducida o colitis, ya que influye en la correcta regulación de la proteína ZO-1 de las uniones estrechas del intestino delgado, y parece mejorar las anomalías histológicas y morfológicas. Además, la arginina afecta a la maduración y funciones de las células inmunitarias de la lámina propia. Su déficit perjudica la maduración de los linfocitos B, lo que reduce el número de estas células, así como el número y tamaño de las placas de Peyer. También la arginina mejora la función inmunitaria intestinal al incrementar el número de linfocitos T CD4+ y reducir la translocación bacteriana en ratas (Farré *et al.*, 2020) y regula la diferenciación de los macrófagos en fenotipo M1 o M2 en función de las citoquinas del microambiente local (Sáez-González *et al.*, 2019). Asimismo, la suplementación con arginina puede afectar al sistema inmunitario innato mediante el incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β , IFN- γ y TNF- α , el aumento de IgAs, de mucinas 2 y 4, y de sustancias antibacterianas (defensinas) de las células de Paneth en el intestino delgado de ratones (Khoshbin y Camilleri, 2020). También la arginina dietética podría proteger el epitelio intestinal frente a infecciones a través de la regulación al alza de los péptidos de defensa del huésped (PDH) mediada por una mayor producción de óxido nítrico (Wu *et al.*, 2020).

Triptófano

Tal y como explican Khoshbin y Camilleri (2020), parte del triptófano ingerido con la dieta es metabolizado por enzimas presentes en parte de la microbiota, dando lugar a metabolitos como la triptamina y otros derivados de indoles como el ácido indol propiónico. Estos metabolitos son ligandos de receptores, tanto nucleares como factores de transcripción citoplasmáticos, como el receptor X de pregnano (PXR) y el receptor de hidrocarburos de arilos (AHR). La interacción de la triptamina y de otros metabolitos del triptófano con el AHR del epitelio ejercen un efecto regulador de la inmunidad y de la inflamación, mediado por el aumento en la producción de interleucina-22 (IL-22), entre otras vías (Khoshbin y Camilleri, 2020; Sáez-González *et al.*, 2019); mientras que la unión del ácido indol propiónico con el receptor PXR mejora la producción de las proteínas de uniones estrechas, lo que repercute en una disminución de la permeabilidad intestinal (Khoshbin y Camilleri, 2020; Peron *et al.*, 2020). Además, el triptófano de la dieta podría mejorar la producción de PDH como una de las vías para proteger la salud intestinal frente a patógenos invasores y a la respuesta inflamatoria (Wu *et al.*, 2020). Sin embargo, estos mismos autores sugieren que un exceso en la concentración de aminoácidos podría ejercer el efecto contrario.

Aminoácidos ramificados

En ensayos preclínicos *in vitro* e *in vivo*, tanto la valina, la leucina como la isoleucina inducen la síntesis y secreción de distintos PDH por parte de los enterocitos, los cuales permiten hacer frente a infecciones y controlar la

respuesta inflamatoria intestinal, siendo, aparentemente, la isoleucina el aminoácido más efectivo (Wu *et al.*, 2020).

4.1.1.2 FIBRA DIETÉTICA Y PREBIÓTICOS

Fibra dietética

Diversos artículos (Farré *et al.*, 2020; Khoshbin y Camilleri, 2020; Sáez-González *et al.*, 2019) ponen de manifiesto la importancia de la fibra dietética en la modulación de la inflamación y la barrera intestinal, principalmente a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) a partir de la fermentación de la fibra por la microbiota (ver más adelante).

En ratones alimentados con una dieta alta en fibra, Peron *et al.* (2020) observan un descenso de las citoquinas proinflamatorias (IL-17A y IL-6) y en aumento de aquellas con acción antiinflamatoria (IL-10 y TGF- β), así como una mejora de la permeabilidad -a través del aumento en la expresión de las proteínas de las uniones estrechas- y una disminución de las lesiones del tracto gastrointestinal.

En ensayos en humanos se observa la importancia del consumo de fibra dietética, ya que el incremento en su consumo -tanto soluble como insoluble- de 19 a 29 g/día durante un ensayo de 6 meses muestra efectos beneficiosos sobre la permeabilidad intestinal al disminuir significativamente los niveles de zonulina en plasma (Binienda *et al.*, 2020). Además, patrones dietéticos altos en fibra, como el de la dieta mediterránea, modifican positivamente la microbiota gastrointestinal, lo que promueve una mayor producción de butirato y un descenso en la inflamación del intestino (Bailey y Holscher, 2018).

Por otro lado, el butirato también induce *in vitro* la expresión de la mucina MUC2 por las células caliciformes, que constituye el elemento destacado de la capa mucosa del colon (Binienda *et al.*, 2020; Sáez-González *et al.*, 2019), mientras que el consumo adecuado de fibra muestra en roedores un incremento en el número de células caliciformes y de mucina ácida, con efecto protector frente a la inflamación intestinal (Qu *et al.*, 2021). En el mismo sentido, la revisión realizada por Paone y Cani (2020) observa en modelos animales que las dietas deficientes en fibra o carbohidratos accesibles a la microbiota se asocian con un aumento en la incidencia de colitis y de infecciones por patógenos, mientras que el consumo normal de fibra muestra un efecto protector y una disminución en la severidad de la colitis debido a una mayor producción de butirato y a la formación de una correcta barrera mucosa (Usuda *et al.*, 2021).

En humanos se ha observado también un mayor riesgo de padecer enfermedades inflamatorias, como la EII, conforme disminuye la ingesta de fibra (Rubin *et al.*, 2020). Incluso algunos tipos de fibra soluble como el psyllium, pueden ayudar a reducir la sintomatología y el dolor abdominal cuando existen trastornos gastrointestinales, aunque algunos estudios no muestran efectos sobre la permeabilidad o la composición de la microbiota (Giorgio *et al.*, 2022). Por otro lado, la ingesta de una dieta alta en hojas verdes no parece ejercer efecto sobre la inflamación intestinal medida a través de la zonulina fecal, pero sí

puede mejorar los niveles plasmáticos de otros factores proinflamatorios, como el TNF- α (Riviere *et al.*, 2022). En definitiva, parece que la falta de fibra en la dieta y la baja producción de AGCC podrían favorecer un estado de inflamación y comprometer tanto la integridad de la barrera intestinal como la producción de moco y afectar a la permeabilidad intestinal.

Prebióticos

Otros componentes de la dieta no digeribles con efecto prebiótico han sido estudiados también para valorar su efecto sobre la permeabilidad intestinal. En general, los prebióticos pueden interactuar con la microbiota y prevenir el paso de endotoxinas a la circulación, lo que produce una disminución en la expresión de TNF- α , y esto, a su vez, permite aumentar la expresión de las proteínas de las uniones estrechas y, por tanto, mejorar la permeabilidad (Giorgio *et al.*, 2022).

Tal y como muestran Khoshbin y Camilleri (2020), los **galactooligosacáridos** (GOS) de la leche de vaca mejoran la permeabilidad intestinal inducida por una dieta occidental en ratones. Esta mejora en el crecimiento de las células epiteliales parece ser debida a la producción de butirato derivada de la fermentación microbiana. En estudios en humanos, estos GOS también parecen mejorar la permeabilidad al disminuir la excreción de distintos azúcares o edulcorantes (sucralosa y lactulosa) tras la administración de aspirina (Binienda *et al.*, 2020; Camilleri, 2021; Khoshbin y Camilleri, 2020).

Por otro lado, la suplementación con **fructooligosacáridos** (FOS), producidos por la degradación de la inulina, induce la producción de IgAs en el ciego de ratas y ayuda al mantenimiento de la permeabilidad intestinal (Usuda *et al.*, 2021), mientras que ratones con una dieta rica en inulina disminuyen los niveles de algunas citoquinas proinflamatorias, aumentan los de citoquinas antiinflamatorias y disminuyen las lesiones del trato gastrointestinal (Peron *et al.*, 2020). Asimismo, la revisión de Khoshbin y Camilleri (2020) apunta a una reducción de la permeabilidad -medida con el test de lactulosa/manitol- y de los niveles de zonulina sérica al administrar **inulina** a individuos sanos de sexo masculino. Sin embargo, la administración de inulina enriquecida con oligofructosa a niños con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tuvo un efecto mínimo sobre la permeabilidad intestinal en comparación con placebo a base de maltodextrina (Camilleri, 2021). Otros ensayos en humanos con pectina, arabinoxilanos, betaglucanos y FOS no muestran una modificación significativa de estos factores (Ganda Mall *et al.*, 2020; Khoshbin y Camilleri, 2020; Wilms *et al.*, 2019).

En pacientes con EC hay pocos estudios que evalúen los efectos de los prebióticos. Marasco *et al.*, (2020) exponen que la suplementación con un preparado de **inulina enriquecida con oligofructosa** en pacientes pediátricos que siguen una DSG, aumenta el recuento y la diversidad de algunas poblaciones bacterianas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, las cuales pueden prevenir la aparición de infecciones y reducir la inflamación de la mucosa gastrointestinal a través del incremento en la producción de AGCC. Esto podría ser de utilidad para manejar la inflamación y los síntomas de pacientes con EC, especialmente de aquellos no respondedores a la DSG. Los mismos autores también muestran un efecto beneficioso de los fructanos tipo

inulina -que podrían ser usados como sustitutos de los almidones en recetas y preparados sin gluten- sobre la absorción de hierro y calcio a nivel intestinal en estos pacientes. No obstante, este prebiótico muestra un efecto mínimo sobre la integridad de la barrera intestinal de niños con EC (Drabińska *et al.*, 2020).

Sin embargo, algunos pacientes con EC pueden presentar también síntomas compatibles con el SII asociados a la presencia de disbiosis intestinal (Marasco *et al.*, 2020), por lo que algunos carbohidratos fermentables conocidos como FODMAPs -oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables- pueden causar sintomatología gastrointestinal, posiblemente por la excesiva fermentación microbiana (Giorgio *et al.*, 2022).

4.1.1.3 LÍPIDOS

Ácidos grasos de cadena corta

Los AGCC -acetato, propionato y butirato- son un importante sustrato energético para los colonocitos y sirven de apoyo al metabolismo celular del huésped y a los neutrófilos y células T del sistema inmunitario intestinal. Khoshbin y Camilleri (2020) señalan que los AGCC mejoran la diferenciación y función de los linfocitos T reguladores y la producción de citoquinas, lo que ejerce un efecto protector adicional sobre la barrera intestinal. Una mala función de los linfocitos T reguladores puede producir una respuesta inmunitaria anormal, especialmente a través de los linfocitos Th17 y la producción de citoquinas proinflamatorias, conducente a un estado de inflamación que se relaciona con la EI, según los mismos autores.

En estudios *in vitro*, el butirato puede mejorar la permeabilidad paracelular intestinal mediante la modulación de la eficiencia de la proteína de unión estrecha claudina 1 y la redistribución de las proteínas ocludina y ZO-1, pero sin alterar la expresión de estas dos últimas. Sin embargo, parece que el butirato ejerce un efecto perjudicial sobre la función de barrera en presencia de mediadores inflamatorios como IFN- γ y TNF- α (Farré *et al.*, 2020; Khoshbin y Camilleri, 2020; Usuda *et al.*, 2021). Algunos resultados en humanos muestran que la administración de butirato a pacientes con colitis ulcerosa disminuye los niveles de calprotectina fecal, que es usada como un marcador de inflamación (Usuda *et al.*, 2021). Aunque el butirato es el AGCC más estudiado y con mejores resultados sobre la permeabilidad intestinal, la revisión de Usuda *et al.* (2021) recoge las evidencias recientes del propionato y del acetato en ensayos con modelos animales. Así, la administración de acetato provoca la liberación de IL-18, que parece promover la integridad de la barrera intestinal. En ratones, se ha observado también que la administración de propionato parece mejorar la permeabilidad intestinal por aumento de la expresión de ZO-1, ocludina y e-cadherina en el tejido colónico. Además, distintas fibras y polisacáridos de plantas fermentables por la microbiota pueden mejorar la salud intestinal a través de la producción de AGCC, que son los ácidos grasos con mayor capacidad para inducir la expresión de PDH, que sirven como defensa frente a infecciones y modulan la respuesta inflamatoria (Wu *et al.*, 2020).

Ácidos grasos de cadena media y larga

Debido a que el consumo de ácidos grasos puede inducir respuestas biológicas, se ha ensayado su efecto sobre la permeabilidad intestinal. Las revisiones realizadas por Binienda *et al.* (2020) y Usuda *et al.* (2021) recogen algunos de estos ensayos preclínicos. En estudios *in vitro*, los ácidos grasos saturados de cadena media cáprico (C10:0) y laúrico (C12:0) aumentan la permeabilidad intestinal en algunas líneas celulares, mientras que solamente el ácido cáprico parece mejorar la distribución de las proteínas de uniones estrechas ZO-1 y ocludina. Se ha observado también que diferentes ácidos grasos de cadena media y larga podrían proteger al epitelio de infecciones, prevenir la inflamación y la disfunción de la barrera intestinal y reducir la diarrea provocada por patógenos mediante la mejora en la expresión de PDH (Wu *et al.*, 2020).

Por otro lado, algunos ácidos grasos de cadena larga como el ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) inducen una mejora de la TEER, lo que sugiere que estos lípidos mantienen la integridad de la barrera intestinal. Y en modelos animales, tanto EPA como DHA mejoran la función de barrera del intestino al producirse un aumento de la TEER y de las proteínas de las uniones estrechas (Binienda *et al.*, 2020).

Asimismo, distintos ensayos en humanos recogen la influencia de algunos ácidos grasos de cadena larga sobre la inflamación intestinal (Usuda *et al.*, 2021). Un estudio prospectivo de cohortes con gran número de participantes muestra relación entre el consumo de DHA y la disminución en la incidencia de colitis ulcerosa. También existe relación entre los niveles de ácidos grasos de cadena larga del tipo omega-3 y omega-6 y la EII, ya que un aumento en la ingesta de ácidos grasos omega-3 se asocia con un incremento en la relación $\omega 3/\omega 6$ medido en la membrana de los eritrocitos de pacientes con EII en remisión, mientras que este incremento en la relación $\omega 3/\omega 6$ no se observa en aquellos pacientes en recidiva. Además, al administrar cantidades elevadas de ácidos grasos omega-3 a pacientes con EII durante 12-18 meses se observa un descenso de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), IL-6 y la producción de TNF- α en el colon, en comparación con un grupo control, lo que indica que su ingesta puede controlar la inflamación intestinal mediante la regulación a la baja de marcadores inflamatorios (Shin y Lim, 2020). En contraposición, en un ensayo clínico aleatorizado sobre mujeres embarazadas con sobrepeso, en las que se observó un aumento de la zonulina y los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos en el plasma durante esta etapa, la suplementación con ácidos grasos de cadena larga omega-3 no muestra efecto sobre estos factores (Mokkala *et al.*, 2018).

4.1.1.4 VITAMINAS Y MINERALES

Vitamina A

La revisión de Farré *et al.* (2020) recoge el efecto de la vitamina A sobre distintos componentes de la barrera mucosa intestinal, como la integridad del epitelio, además de la inmunidad innata y adaptativa, y la microbiota intestinal, tanto en estudios preclínicos como en humanos. En estudios *in vitro* la vitamina A se

relaciona con la regulación de la función de la barrera intestinal mediante la modificación de la expresión de moléculas de las uniones estrechas. El aporte de vitamina A incrementa la TEER, que se asocia con una regulación al alza de proteínas como ocludina, ZO-1 o claudinas. Además, esta vitamina es necesaria para el correcto desarrollo y función de las células linfoides innatas de tipo 3, y la suplementación con ácido retinoico puede incrementar la población de linfocitos T efectores de memoria CD8, así como aumentar la expresión de la integrina $\alpha 4\beta 7$ y el receptor CCR9 en las células T del intestino. En estudios *in vitro* la vitamina A es capaz de inhibir la producción de IFN- γ por parte de los linfocitos T y de inhibir la diferenciación de células Th17 en ensayos tanto *in vitro* como *in vivo*. Asimismo, el ácido retinoico puede estimular la producción de PDH en los enterocitos, aunque una dosis excesiva podría inhibir la expresión de algunos de estos péptidos (Wu *et al.*, 2020).

En niños que muestran niveles suficientes de esta vitamina, las comunidades microbianas intestinales son más diversas comparadas con niños que muestran déficit (Farré *et al.*, 2020), mientras que la deficiencia en ratas se asocia con una producción alterada de moco intestinal (Khoshbin y Camilleri, 2020). Además, el déficit de esta vitamina afecta negativamente a la permeabilidad intestinal, mientras que la suplementación en estos niños mejora la permeabilidad de la misma, evaluada mediante el test de lactulosa/manitol (Farré *et al.*, 2020; Khoshbin y Camilleri, 2020).

Vitamina D

La vitamina D también ejerce beneficios a través de la modulación de diferentes componentes de la mucosa intestinal, y comparte muchos de sus efectos con la vitamina A, tal y como refleja la revisión de Farré *et al.* (2020). En estudios *in vitro*, la administración de vitamina D aumenta la expresión de las proteínas de las uniones estrechas como la ocludina, ZO-1 y algunas claudinas (Farré *et al.*, 2020), y en ratones con colitis inducida mejora los síntomas, mantiene la expresión de las proteínas de las uniones estrechas y mejora la función de barrera (Khoshbin y Camilleri, 2020). En el mismo sentido, Farré *et al.* (2020) recogen que la suplementación de 2000 UI/día a pacientes con EII produce una mejora de la permeabilidad paracelular tanto en intestino delgado como grueso, y una reducción en los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR). Esta vitamina contribuye también al correcto desarrollo de las células linfoides innatas tipo 3, y en ensayos *in vitro* e *in vivo* se ha visto su capacidad para inhibir las células Th17 y la producción de IFN- γ por los linfocitos T. Sin embargo, al contrario de lo que ocurre con el ácido retinoico, la vitamina D regula a la baja los linfocitos T que expresan CD8 en la mucosa intestinal de ratones y reduce la expresión de $\alpha 4\beta 7$ y CCR9 en las células T intestinales (Farré *et al.*, 2020).

Asimismo, ensayos en humanos han mostrado que el colecalciferol (vitamina D3) y el calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$) incrementan la expresión de múltiples PDH en diferentes células, incluidos los enterocitos y las células del sistema inmunitario (Wu *et al.*, 2020). Otro ensayo aleatorio controlado con placebo en pacientes con adenocarcinoma rectal muestra que la suplementación con 1000 unidades internacionales (UI) diarias de vitamina D3 durante un año es capaz de disminuir COX-2 y aumentar, en unión con calcio, la 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa (15-PGDH) en la mucosa colorrectal, lo que permite controlar

la inflamación intestinal mediada por prostaglandinas (Gibbs *et al.*, 2021). Mientras que la administración de 50.000 de vitamina D3 cada 15 días durante 6 semanas permite también disminuir los niveles de factor nuclear-kappa beta (NF- κ β) y de proteasas de serina fecal -como marcadores de inflamación y de permeabilidad intestinal, respectivamente- en mujeres con SII al compararlo con un placebo (Jalili *et al.*, 2019).

Niacina

La vitamina B3 podría mejorar la producción de PDH a nivel intestinal, y mejorar la prevención frente a infecciones y la modulación de la respuesta inflamatoria (Wu *et al.*, 2020). Sin embargo, los mismos autores advierten de que una suplementación excesiva de esta vitamina podría tener el efecto contrario promoviendo inflamación intestinal.

Zinc

La revisión realizada por Khoshbin y Camilleri (2020) relaciona el zinc con el mantenimiento de la función de barrera intestinal. En este sentido, la coadministración de zinc y vitamina A normaliza la permeabilidad intestinal en niños. Además, diversos ensayos preclínicos *in vitro* e *in vivo* sugieren que parte del efecto protector del zinc sobre el intestino se debe a que contribuye al aumento de la expresión de PDH (Wu *et al.*, 2020).

En definitiva, parece razonable pensar que una ingesta suficiente de estas vitaminas y minerales puede ayudar a reducir la permeabilidad e inflamación intestinal descrita en patologías como la EC.

4.1.1.5 POLIFENOLES

Los polifenoles, aunque son componentes no esenciales de la dieta, han mostrado un importante papel en la prevención de diversas enfermedades, y están presentes en patrones de alimentación como la dieta mediterránea, con un elevado consumo de vegetales, frutas, legumbres y granos integrales (Bailey y Holscher, 2018).

Algunos de estos polifenoles y derivados han sido utilizados en estudios *in vitro* e *in vivo* para valorar posibles efectos sobre la permeabilidad y otros componentes de la mucosa intestinal. Así, Khoshbin y Camilleri (2020) recogen en ensayos *in vitro* que la administración de **flavanonas** de cítricos (hesperidina y naringenina), antocianinas o extractos de varios polifenoles son capaces de disminuir la permeabilidad paracelular y mejorar la función de barrera al incrementar y mejorar la función de las proteínas de las uniones estrechas. En ensayos preclínicos *in vivo*, la administración de extracto de flavanonas de *Citrus aurantium* (naranja amarga) a ratones tratados con antibióticos consigue contrarrestar parte de la disbiosis, mejora la permeabilidad intestinal mediante la regulación al alza de las proteínas ZO-1 y otras proteínas asociadas a las ocludinas, y reduce las endotoxinas séricas.

Otros trabajos publicados (Khosbin y Camilleri, 2020; Peron *et al.*, 2020; Verediano *et al.*, 2021) muestran el efecto de distintos extractos y alimentos ricos en **antocianinas** sobre la salud intestinal en modelos *in vivo* en animales. Los resultados ponen de manifiesto un efecto positivo sobre la composición y función de la microbiota, un aumento de la concentración intestinal de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), una disminución de factores proinflamatorios (TNF- α y IL-6), una reducción del pH de la luz intestinal, una mejora en la expresión de las proteínas de las uniones estrechas y de la mucina MUC2, un aumento del número de células caliciformes y una reducción en los niveles plasmáticos de endotoxinas.

En humanos, el consumo diario durante 5 semanas de extracto de grosella negra rico en **antocianinas** mejora la eficacia para resolver estados de inflamación aguda en individuos tras el ejercicio intenso, debido al incremento de los niveles plasmáticos de IL-10 y de IgAs salival (Khosbin y Camilleri, 2020), mientras que el consumo de un extracto de arándanos produce el descenso de TNF- α y de IFN- γ y el aumento de IL-10, IL-17 y IL-22 en tejido colónico de pacientes con colitis ulcerosa (Shin y Lim, 2020). Otro ensayo clínico en el que se ofrece a los participantes un extracto de uva -frente a placebo- muestra un descenso en la endotoxemia postprandial, derivada de una mejora de la microbiota y una menor permeabilidad intestinal (Bailey y Holscher, 2018).

También las **isoflavonas** de la soja muestran un efecto positivo sobre la inflamación y la permeabilidad intestinal de mujeres con SII al disminuir los niveles de TNF- α , de NF- $\kappa\beta$ y de las proteasas de serina fecal cuando se administran solas o en combinación con vitamina D3 (Jalili *et al.*, 2019). Asimismo, el **resveratrol** produce una mejora en la inflamación y una reducción significativa de la expresión de los niveles de TNF- α y NF- $\kappa\beta$ en pacientes con colitis ulcerosa, en comparación con un grupo control (Shin y Lim, 2020). En voluntarios sanos, la suplementación con una mezcla de **flavonoides** -extracto de arándanos, té verde y quercetina- mejora la integridad de la barrera intestinal, siendo el efecto sobre la permeabilidad mayor al combinar el suplemento con ejercicio moderado (Peron *et al.*, 2020).

4.1.1.6 ADITIVOS, OTROS ALIMENTOS Y DIETAS

De forma exógena, algunos **aditivos** como la fosfatidilcolina, usada de manera frecuente en preparados y panes sin gluten, pueden ejercer un efecto protector sobre la mucosa intestinal (Binienda *et al.*, 2020). El fosfolípido fosfatidilcolina es un componente de la mucosa intestinal y de forma exógena, como aditivo, se le conoce mejor como lecitina. En ensayos *in vitro*, la suplementación tras la infección con *Clostridium difficile* muestra una mejora de la barrera intestinal y reduce los niveles de TNF- α y de IL-6, comparado con el grupo control. También en modelos animales con daño gastrointestinal, la fosfatidilcolina muestra un efecto protector frente al incremento de la permeabilidad gástrica e ileal (Binienda *et al.*, 2020).

Las **leches fermentadas**, como el kéfir, parecen también tener un efecto protector sobre la integridad de la barrera intestinal (Pražnikar *et al.*, 2020). Así,

el consumo de 300 mL de kéfir durante 21 días por individuos con sobrepeso - frente a la misma cantidad de leche sin fermentar- provoca una reducción significativa de la zonulina sérica como marcador de permeabilidad intestinal.

Por último, algunos ensayos estudian el efecto global de dietas concretas sobre distintos marcadores intestinales. Así, Lacerda *et al.* (2021) evalúan en pacientes con EI el efecto de una **dieta mediterránea** rica en nutrientes y componentes como triptófano, zinc, vitamina D, quercetina, betaglucanos y curcumina, y limitada en alcohol, gliadina, grasas y azúcares, y exenta de aditivos como carragenanos y carboximetilcelulosa. Los resultados muestran que la intervención no produce efectos significativos sobre la permeabilidad intestinal -medida a través de la zonulina-, marcadores inflamatorios como la PCR o sobre la sintomatología gastrointestinal.

4.1.2 COMPONENTES DE LA DIETA CON INFLUENCIA NEGATIVA SOBRE LA REGENERACIÓN DE LA MUCOSA GASTROINTESTINAL

4.1.2.1 PROTEÍNA

La revisión de Khoshbin y Camilleri (2020) señala la posible relación entre la ingesta de proteína y la EI. Aunque un estudio epidemiológico realizado en Francia asocia un incremento en el riesgo de sufrir EI con el consumo de carne y pescado, pero no de huevos y lácteos (Khoshbin y Camilleri, 2020), en otros estudios de cohorte prospectivos no se observa esta relación con consumos más elevados de carne (Rubin *et al.*, 2020). Por tanto, parece no existir consenso y no se ha demostrado que, en individuos sanos o con EI, el consumo de proteína produzca alteraciones de la permeabilidad intestinal.

Como exponen Qu *et al.* (2021), también algunos componentes de la dieta pueden afectar a la capa de moco del intestino. El principal componente de este moco son las mucinas, que son proteínas glicosiladas con alto contenido de carbohidratos que son secretadas principalmente por las células caliciformes. La alteración en los patrones de glicosilación se asocia con enfermedades intestinales que conllevan inflamación y con el desequilibrio de la microbiota. Así, en ensayos con roedores, una dieta prolongada alta en proteínas (45% del valor calórico total) produce una alteración en la glicosilación de las mucinas frente a una dieta con un 20% de proteína.

4.1.2.2 CARBOHIDRATOS

Glucosa y fructosa

Tanto las dietas altas en glucosa como en fructosa -especialmente a través de jarabe de maíz alto en fructosa- se asocian con un incremento de la permeabilidad intestinal y una alteración de las proteínas de las uniones estrechas en ratones, junto a cambios negativos en la composición de la

microbiota (Khoshbin y Camilleri, 2020). Binienda *et al.* (2020) destacan el papel de la fructosa, ya que roedores alimentados con una dieta alta en este azúcar muestran una mayor alteración de los complejos de unión de las células del epitelio intestinal, disminuyendo los niveles de varias proteínas, como la ocludina o ZO-1 de las uniones estrechas, la β -catenina y E-cadherina de las uniones adherentes o las proteínas de los desmosomas. Los mismos autores señalan que estos cambios conducen a una mayor permeabilidad intestinal y a un aumento de la concentración de endotoxinas en plasma, los cuales se asocian también a un aumento en la infiltración de células inflamatorias en el epitelio intestinal, resultado de una alimentación con altos niveles de fructosa.

Sin embargo, en humanos estos resultados no son tan claros. Mientras que un ensayo muestra que la fructosa -pero no la glucosa- produce un aumento significativo de la concentración de endotoxinas en plasma después de 3 días de exposición a altas dosis, otros no muestran diferencias significativas en los niveles de zonulina sérica (marcador de endotoxemia) tras periodos de 8 días con dietas altas en fructosa, en jarabe de maíz alto en fructosa, o altas en glucosa (Binienda *et al.* 2020).

Además, por sí misma, la glucemia elevada en ratones -en ausencia de obesidad- se asocia también con una disfunción en las proteínas de adhesión entre las células del epitelio intestinal (Khoshbin y Camilleri, 2020), mientras que pacientes diabéticos muestran de igual modo un incremento de la permeabilidad intestinal con una desregulación de zonulina (Binienda *et al.* 2020).

4.1.2.3 LÍPIDOS

Dietas altas en grasa y dieta occidental

Ratones alimentados con una dieta alta en grasas sufren una alteración en la producción y secreción de moco que conduce a la reducción de su densidad y viscosidad, así como al incremento de la permeabilidad intestinal, y a alteraciones en la microbiota (Paone y Cani, 2020). En relación con el efecto sobre la permeabilidad intestinal, Rohr *et al.* (2020) añaden que una elevada ingesta de grasa afecta al conjunto de los complejos de unión del epitelio intestinal a través de la alteración de la distribución y expresión de las proteínas de las uniones estrechas y de la afectación de las uniones adherentes -también llamadas zónula adherens-, que mantienen unidas las células del epitelio. En cuanto a la producción de moco intestinal, el consumo prolongado de una dieta alta en grasas puede suprimir la diferenciación de las células caliciformes y producir defectos en el proceso de glicosilación de la mucina (Qu *et al.*, 2021). Por otro lado, las dietas altas en grasa parecen incrementar la expresión del TNF- α y de IFN- γ , y reducir el número de linfocitos T reguladores en el colon de ratones (Sáez-González *et al.*, 2019). Este consumo también se asocia a un aumento de las endotoxinas séricas, usadas como marcador de permeabilidad intestinal (Bowser *et al.*, 2020). Sin embargo, en varones sanos, el consumo de una dieta con el 55% de grasas aumenta significativamente las endotoxinas respecto al

inicio de la dieta, pero no aumenta la permeabilidad medida con distintos azúcares a lo largo del tracto gastrointestinal (Bowser *et al.*, 2020).

Además, el tipo de grasa parece tener importancia, ya que en ratones alimentados con una dieta alta en grasas saturadas -frente a una dieta elevada en grasas poliinsaturadas- se producen alteraciones en la microbiota que conducen a una estimulación de la vía Th1 y a un incremento en la incidencia de colitis (Usuda *et al.*, 2021). En la misma línea, Bailey y Holscher (2018) muestran un aumento de los niveles séricos de LPS -una endotoxina presente en la membrana externa de bacterias gram-negativas- en roedores alimentados durante 11 semanas con una dieta alta en manteca animal, frente a aquellos alimentados con grasa de pescado, lo cual se relaciona con un aumento en la permeabilidad del intestino y de la producción de citoquinas inflamatorias. Todos estos cambios pueden, en definitiva, incrementar el riesgo de desarrollar inflamación intestinal y exacerbar la inflamación preexistente como en la EC o la EII, ya que, además, los ácidos grasos libres participan en la respuesta inflamatoria mediante la estimulación directa de la señalización inflamatoria, lo que a su vez puede aumentar la permeabilidad del epitelio (Rohr *et al.*, 2020).

Asimismo, un efecto indirecto del consumo elevado de grasa es el aumento en la producción y el cambio en la composición de los ácidos biliares. Tanto en ensayos *in vitro* como en modelos animales (Khoshbin y Camilleri, 2020; Rohr *et al.*, 2020; Usuda *et al.*, 2021), se ha observado que una dieta alta en grasas (>35%), frente a una baja en grasas ($\leq 15\%$), produce una mayor cantidad de bilis rica en ácido desoxicólico, ácido litocólico y ácido quenodesoxicólico, de carácter hidrofóbico. Estos ácidos inducen un aumento de la permeabilidad intestinal cuando se encuentran a las concentraciones observadas en dietas altas en grasas y pueden ejercer efectos tóxicos de manera directa sobre el epitelio intestinal debido a sus propiedades detergentes. En cambio, un exceso de grasa en la dieta de roedores se asocia a un descenso en la concentración fecal de ácido ursodesoxicólico, de carácter hidrofílico, que parece ejercer el efecto contrario, ya que mejora la integridad de la barrera epitelial (Bailey y Holscher, 2018; Rohr *et al.*, 2020).

Este patrón de alimentación alto en grasas se asocia con la dieta occidental, y las regiones donde esta dieta es característica presentan una mayor prevalencia de colitis ulcerosa, lo que sugiere la asociación entre este tipo de dieta, la función de barrera de la mucosa y la EII (Paone y Cani, 2020). La dieta occidental también se caracteriza por una baja ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y una elevada cantidad de omega-6, lo cual se asocia con un incremento en el riesgo de enfermedad de Crohn (Cucinotta *et al.*, 2021). Sin embargo, un estudio epidemiológico prospectivo llevado a cabo en más de 260.000 individuos europeos no muestra asociación entre la colitis ulcerosa y la dieta, excepto por un posible incremento del riesgo por un aumento en la ingesta total de ácidos grasos poliinsaturados (Khoshbin y Camilleri, 2020).

4.1.2.4 ADITIVOS y ALCOHOL

Algunos **emulsionantes**, como la carboximetilcelulosa (CMC) o el polisorbato 80 (P-80), son ingredientes frecuentemente utilizados en preparados y alimentos sin gluten destinados a personas con EC. Paone y Cani (2020) exponen en su revisión que incluso pequeñas cantidades de estos aditivos (2%) ensayados en estudios *in vitro* e *in vivo* conducen a una alteración de la microbiota intestinal asociada a una reducción del espesor de la capa de moco, al incremento de la permeabilidad, y a una mayor adherencia bacteriana al epitelio, relacionado todo ello con alteraciones inflamatorias del intestino. Otros autores (Bancil *et al.*, 2021; Cucinotta *et al.*, 2021) recogen también el efecto negativo de la CMC, del P-80 y de la carragenina -los **carragenanos** son derivados de algas usados principalmente como estabilizantes, espesantes y gelificantes en alimentos procesados y bebidas- sobre la permeabilidad y la inflamación del intestino a través de distintas vías. Además, parte del impacto de algunos de estos emulsionantes -CMC, P-80, monolaurato de glicerol- se debe a las alteraciones que producen en la microbiota, que provocan cambios indirectos en la capa de moco y un incremento en la concentración fecal de LPS bacterianos (Bancil *et al.*, 2021; Khosbin *et al.*, 2020). El consumo de **dióxido de titanio** (TiO₂), recientemente prohibido como aditivo alimentario en la Unión Europea, también parece inducir estrés oxidativo, inflamación y/o hiperplasia intestinal en modelos animales, y es capaz de acumularse en tejidos humanos, especialmente en el íleon (Brand *et al.*, 2020).

Un reciente estudio prospectivo de cohortes (Um *et al.*, 2022) relaciona el consumo de alimentos ultraprocesados y de emulsionantes a partir de la alimentación, con un aumento de la inflamación sistémica, pero solamente un consumo de alimentos ultraprocesados -y no de emulsionantes- se asocia con un aumento de la permeabilidad intestinal. Sin embargo, los ensayos realizados en humanos son escasos y de dudosa calidad, ya que algunos se realizan con emulsionantes en forma de suplemento -y no dentro de una matriz alimentaria-, con pocos participantes en el estudio, y cuyos resultados muestran diferencias no significativas en comparación con los grupos placebo (Bancil *et al.*, 2021).

Por tanto, todavía no parece estar claro si en condiciones fisiológicas y en combinación con otros alimentos y líquidos, estos aditivos y emulsionantes pueden afectar a la permeabilidad intestinal del mismo modo (Khosbin y Camilleri, 2020), teniendo en cuenta, además, que las dosis de aditivos ensayadas en modelos *in vitro* y en animales suelen ser mucho más elevadas que la exposición dietética normal de la población, aunque esta exposición sea a más largo plazo (Bancil *et al.*, 2021).

Otro aditivo que podría tener efectos negativos directos en pacientes con EC es la enzima **transglutaminasa microbiana**. Como exponen Lerner y Matthias (2020) en su revisión, la TGm es una enzima muy utilizada en la producción de alimentos procesados ya que influye positivamente en sus características organolépticas y tiempo de vida útil. Se puede encontrar en alimentos tales como procesados a base de carne, pescado o marisco como surimi, productos lácteos, dulces y productos de panadería. A nivel funcional, esta enzima imita a la TGt2 y, tanto esta como los complejos entrelazados que forma con la gliadina, son inmunogénicos para los pacientes celíacos. Además, la TGm puede

comprometer la permeabilidad intestinal ya que promueve la degradación de glutamina, induce cambios en la microbiota y altera las proteínas de las uniones estrechas, que pueden servir de sustrato para este enzima. Asimismo, podría suprimir barreras protectoras mecánicas e inmunológicas del intestino -por ejemplo, al alterar la capa de moco- y aumentar la absorción del péptido gliadina. Por último, cabe destacar que la TGm es considerada como una enzima alimentaria y no como un aditivo, por lo que no figura en el etiquetado final del alimento.

Asimismo, estudios en humanos, pero sobre todo en animales, muestran que el consumo de **alcohol**, tanto a corto como a largo plazo, puede provocar un incremento de la permeabilidad intestinal, mediante un daño directo a las células epiteliales, y la alteración de las uniones estrechas, lo cual conlleva un aumento de la translocación de antígenos presentes en el lumen hacia la circulación portal, que puede llevar a la liberación de citoquinas y a un aumento de la inflamación (Khoshbin y Camilleri, 2020).

4.1.2.5 OTROS ALIMENTOS Y DIETAS

Algunos ensayos muestran también el efecto global de la dieta. Así, al evaluar la alimentación de mujeres de distinta condición, Mörkl *et al.* (2018) encuentran una correlación positiva entre un mayor consumo de calorías, carbohidratos, proteínas, vitamina B12 -quizá por un mayor consumo de proteína de origen animal- y sodio, y unos niveles elevados de zonulina plasmática como marcador de permeabilidad intestinal.

Por otro lado, la revisión de Marasco *et al.*, (2020) advierte sobre la **avena** y la controversia de su inclusión en la dieta de pacientes con EC, a pesar de sus beneficios nutricionales, debido a la presencia de avenina -una prolamina similar a la gliadina- y la posibilidad de reactividad cruzada. Así, en un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego en niños recientemente diagnosticados con EC la inclusión de avena aumenta la concentración total de AGCC -posiblemente debido al alto contenido en fibra de este alimento- pero también la concentración de ácido acético proinflamatorio. Además, en algunos pacientes adultos, la exposición a la avena induce la aparición de síntomas abdominales e incluso la generación de linfocitos T reactivos a la avenina en la mucosa del intestino delgado. Por otro lado, la avena no induce la producción de anticuerpos antitransglutaminasa-2, pero los niveles séricos de anticuerpos contra la avenina son similares en niños que siguen una DSG tras el diagnóstico, durante un año, con y sin introducción de avena. Estos anticuerpos van disminuyendo en ambos grupos hacia el final del estudio, por lo que parece que esta reacción requiere de la provocación del gluten.

Por todo esto, aunque la mayoría de los individuos con EC toleran la avena pura sin gluten, se debería actuar con precaución durante su introducción en la alimentación, especialmente al inicio del diagnóstico y tratamiento con DSG; o bien, ensayar el efecto de variedades de avena bajas en avenina o con una composición proteica menos inmunogénica.

5 CONCLUSIONES

1- Aunque se sabe que la regeneración de la mucosa en EC es un proceso complejo, actualmente existe escasa evidencia científica acerca del efecto de distintos componentes de la dieta sobre la mucosa intestinal y su regeneración en personas con enfermedad celíaca.

2- Algunos componentes de la dieta parecen tener un efecto positivo sobre la regeneración de la mucosa intestinal. Para favorecer una recuperación más rápida y evitar posibles alteraciones de la salud a largo plazo, podría ser necesario proporcionar a estos individuos cantidades mayores de algunos nutrientes y componentes de los alimentos, que en la población general.

3- Aunque el efecto de las interacciones entre los diferentes componentes de la dieta y sus matrices es aún confuso en humanos, lo razonable es procurar a los pacientes con EC una alimentación lo menos procesada posible y que limite elementos potencialmente tóxicos.

4- Para poder optimizar las pautas de alimentación de estos pacientes es fundamental disponer de evidencia científica actualizada de cómo la dieta afecta a la regeneración de la mucosa intestinal de personas con EC. Por ello, la figura del dietista-nutricionista debería tener mayor presencia dentro de los equipos multidisciplinares, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

6 BIBLIOGRAFÍA

- Bailey, M. A., & Holscher, H. D. (2018). Microbiome-Mediated Effects of the Mediterranean Diet on Inflammation. *Adv Nutr*, 9(3), 193–206.
<https://doi.org/10.1093/advances/nmy013>
- Bancil, A. S., Sandall, A. M., Rossi, M., Chassaing, B., Lindsay, J. O., & Whelan, K. (2021). Food Additive Emulsifiers and Their Impact on Gut Microbiome, Permeability, and Inflammation: Mechanistic Insights in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn Colitis*, 15(6), 1068–1079.
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijaa254>
- Bascuñán, K. A., Araya, M., Roncoroni, L., Doneda, L., & Elli, L. (2020). Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Adv Nutr*, 11(1), 160–174.
<https://doi.org/10.1093/advances/nmz080>
- Binienda, A., Twardowska, A., Makaro, A., & Salaga, M. (2020). Dietary Carbohydrates and Lipids in the Pathogenesis of Leaky Gut Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci*, 21(21), 8368. <https://doi.org/10.3390/ijms21218368>
- Bowser, S. M., McMillan, R. P., Boutagy, N. E., Tarpey, M. D., Smithson, A. T., Osterberg, K. L., et al. (2020). Serum endotoxin, gut permeability and skeletal muscle metabolic adaptations following a short term high fat diet in humans. *Metab: Clin Exp*, 103, 154041.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.154041>
- Brand, W., Peters, R., Braakhuis, H. M., Maślankiewicz, L., & Oomen, A. G. (2020). Possible effects of titanium dioxide particles on human liver, intestinal tissue, spleen and kidney after oral exposure. *Nanotoxicology*, 14(7), 985–1007. <https://doi.org/10.1080/17435390.2020.1778809>
- Camilleri M. (2021). Human Intestinal Barrier: Effects of Stressors, Diet, Prebiotics, and Probiotics. *Clin Transl Gastroenterol*, 12(1), e00308.
<https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000308>
- Cardo, A., Churruga, I., Lasa, A., Navarro, V., Vázquez-Polo, M., Perez-Junkera, G., et al. (2021). Nutritional Imbalances in Adult Celiac Patients Following a Gluten-Free Diet. *Nutrients*, 13(8), 2877.
<https://doi.org/10.3390/nu13082877>
- Cardoso-Silva, D., Delbue, D., Itzlinger, A., Moerkens, R., Withoff, S., Branchi, F., et al. (2019). Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. *Nutrients*, 11(10), 2325.
<https://doi.org/10.3390/nu11102325>
- Cucinotta, U., Romano, C., & Dipasquale, V. (2021). Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*, 13(2), 655.
<https://doi.org/10.3390/nu13020655>

- Cukrowska, B., Sowińska, A., Biełta, J. B., Czarnowska, E., Rybak, A., & Grzybowska-Chlebowczyk, U. (2017). Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota - Key players in the pathogenesis of celiac disease. *World J Gastroenterol*, 23(42), 7505–7518.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i42.7505>
- Domsa, E. M., Berindan-Neagoe, I., Para, I., Munteanu, L., Matei, D., & Andreica, V. (2020). Celiac disease: a multi-faceted medical condition. *J Physiol Pharmacol*, 71(1), 10.26402/jpp.2020.1.01.
<https://doi.org/10.26402/jpp.2020.1.01>
- Dotsenko, V., Oittinen, M., Taavela, J., Popp, A., Peräaho, M., Staff, S., et al. (2021). Genome-Wide Transcriptomic Analysis of Intestinal Mucosa in Celiac Disease Patients on a Gluten-Free Diet and Postgluten Challenge. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 11(1), 13–32.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.07.010>
- Drabińska, N., Krupa-Kozak, U., & Jarocka-Cyrta, E. (2020). Intestinal Permeability in Children with Celiac Disease after the Administration of Oligofructose-Enriched Inulin into a Gluten-Free Diet-Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Nutrients*, 12(6), 1736.
<https://doi.org/10.3390/nu12061736>
- Dunne, M. R., Byrne, G., Chirido, F. G., & Feighery, C. (2020). Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Front Immunol*, 11, 1374.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01374>
- Ehsan, L., Khan, M., Sali, R., Catalano, A. M., Adorno, W., Kowsari, K., et al. (2021). Prediction of Celiac Disease Severity and Associated Endocrine Morbidities through Deep Learning-based Image Analytics. *medRxiv*.
<https://doi.org/10.1101/2021.01.20.21250194>
- Farré, R., Fiorani, M., Abdu Rahiman, S., & Matteoli, G. (2020). Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. *Nutrients*, 12(4), 1185.
<https://doi.org/10.3390/nu12041185>
- Ganda Mall, J. P., Fart, F., Sabet, J. A., Lindqvist, C. M., Nestestog, R., Hegge, F. T., et al. (2020). Effects of Dietary Fibres on Acute Indomethacin-Induced Intestinal Hyperpermeability in the Elderly: A Randomised Placebo Controlled Parallel Clinical Trial. *Nutrients*, 12(7), 1954.
<https://doi.org/10.3390/nu12071954>
- Gibbs, D. C., Fedirko, V., Baron, J. A., Barry, E. L., Flanders, W. D., McCullough, M. L., et al. (2021). Inflammation Modulation by Vitamin D and Calcium in the Morphologically Normal Colorectal Mucosa of Patients with Colorectal Adenoma in a Clinical Trial. *Cancer Prev Res*, 14(1), 65–76.
<https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0140>
- Giorgio, V., Margiotta, G., Stella, G., Di Cicco, F., Leoni, C., Proli, F., et al. (2022). Intestinal Permeability in Children with Functional Gastrointestinal Disorders: The Effects of Diet. *Nutrients*, 14(8), 1578.

<https://doi.org/10.3390/nu14081578>

Hære, P., Høie, O., Schulz, T., Schönhardt, I., Raki, M., & Lundin, K. E. (2016). Long-term mucosal recovery and healing in celiac disease is the rule - not the exception. *Scand J Gastroenterol*, 51(12), 1439–1446.

<https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1218540>

Jalili, M., Vahedi, H., Poustchi, H., & Hekmatdoost, A. (2019). Soy isoflavones and cholecalciferol reduce inflammation, and gut permeability, without any effect on antioxidant capacity in irritable bowel syndrome: A randomized clinical trial. *Clin Nutr ESPEN*, 34, 50–54.

<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.09.003>

Kaukinen, K., Peräaho, M., Lindfors, K., Partanen, J., Woolley, N., Pikkarainen, P. *et al.* (2007). Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 25(10), 1237–1245.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03311.x>

Khoshbin, K., & Camilleri, M. (2020). Effects of dietary components on intestinal permeability in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 319(5), G589–G608. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00245.2020>

Kulkarni, A., Patel, S., Khanna, D., & Parmar, M. S. (2021). Current pharmacological approaches and potential future therapies for Celiac disease. *Eur J Pharmacol*, 909, 174434.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174434>

Lacerda, J. F., Lagos, A. C., Carolino, E., Silva-Herdade, A. S., Silva, M., & Sousa Guerreiro, C. (2021). Functional Food Components, Intestinal Permeability and Inflammatory Markers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 13(2), 642. <https://doi.org/10.3390/nu13020642>

Lanzini, A., Lanzarotto, F., Villanacci, V., Mora, A., Bertolazzi, S., Turini, D., *et al.* (2009). Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*, 29(12), 1299–1308.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x>

Lasa, A., Larretxi, I., Simón, E., Churruga, I., Navarro, V., Martínez, O., *et al.* (2019). New Software for Gluten-Free Diet Evaluation and Nutritional Education. *Nutrients*, 11(10), 2505. <https://doi.org/10.3390/nu11102505>

Laurikka, P., Lindfors, K., Oittinen, M., Huhtala, H., Salmi, T., Lähdeaho, M. L., *et al.* (2019). Dietary Factors and Mucosal Immune Response in Celiac Disease Patients Having Persistent Symptoms Despite a Gluten-free Diet. *J Clin Gastroenterol*, 53(7), 507–513.

<https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001013>

- Lebwohl, B., & Rubio-Tapia, A. (2021). Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*, 160(1), 63–75.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>
- Lebwohl, B., Sanders, D. S., & Green, P. (2018). Coeliac disease. *Lancet*, 391(10115), 70–81.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
- Leonard, M. M., Sapone, A., Catassi, C., & Fasano, A. (2017). Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA*, 318(7), 647–656.
<https://doi.org/10.1001/jama.2017.9730>
- Lerner, A., & Matthias, T. (2020). Processed Food Additive Microbial Transglutaminase and Its Cross-Linked Gliadin Complexes Are Potential Public Health Concerns in Celiac Disease. *Int J Mol Sci*, 21(3), 1127.
<https://doi.org/10.3390/ijms21031127>
- Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., Lundin, K., Makharia, G. K., Mearin, M. L., et al. (2019). Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*, 5(1), 3.
<https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>
- Makharia, G. K., Singh, P., Catassi, C., Sanders, D. S., Leffler, D., Ali, R., et al. (2022). The global burden of coeliac disease: opportunities and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 19(5), 313–327.
<https://doi.org/10.1038/s41575-021-00552-z>
- Marasco, G., Ciota, G. G., Rossini, B., Lungaro, L., Di Biase, A. R., Colecchia, A., et al. (2020). Probiotics, Prebiotics and Other Dietary Supplements for Gut Microbiota Modulation in Celiac Disease Patients. *Nutrients*, 12(9), 2674.
<https://doi.org/10.3390/nu12092674>
- Marsh, M. N. (1992). Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*, 102(1), 330–354.
<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322260>
- Martucciello, S., Sposito, S., Esposito, C., Paoletta, G., & Caputo, I. (2020). Interplay between Type 2 Transglutaminase (TG2), Gliadin Peptide 31–43 and Anti-TG2 Antibodies in Celiac Disease. *Int J Mol Sci*, 21(10), 3673.
<https://doi.org/10.3390/ijms21103673>
- McCarty, M. F., & Lerner, A. (2021). Perspective: Prospects for Nutraceutical Support of Intestinal Barrier Function. *Adv Nut*, 12(2), 316–324.
<https://doi.org/10.1093/advances/nmaa139>
- Mokkala, K., Pussinen, P., Houttu, N., Koivuniemi, E., Vahlberg, T., & Laitinen, K. (2018). The impact of probiotics and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on intestinal permeability in pregnancy: a randomised clinical trial. *Benef Microbes*, 9(2), 199–208. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0072>

- Mörkl, S., Lackner, S., Meinitzer, A., Mangge, H., Lehofer, M., Halwachs, B., *et al.* (2018). Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. *Eur J Nutr*, 57(8), 2985–2997. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1784-0>
- Myrsky, E., Caja, S., Simon-Vecsei, Z., Korponay-Szabo, I. R., Nadalutti, C., Collighan, R., *et al.* (2009). Celiac disease IgA modulates vascular permeability in vitro through the activity of transglutaminase 2 and RhoA. *Cell Mol Life Sci*, 66(20), 3375–3385. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0116-1>
- Oberhuber, G., Granditsch, G., & Vogelsang, H. (1999). The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11(10), 1185–1194. <https://doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019>
- Paone, P., & Cani, P. D. (2020). Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners?. *Gut*, 69(12), 2232–2243. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322260>
- Peron, G., Hidalgo-Liberona, N., González-Domínguez, R., Garcia-Aloy, M., Guglielmetti, S., Bernardi, S., *et al.* (2020). Exploring the Molecular Pathways Behind the Effects of Nutrients and Dietary Polyphenols on Gut Microbiota and Intestinal Permeability: A Perspective on the Potential of Metabolomics and Future Clinical Applications. *J Agric Food Chem*, 68(7), 1780–1789. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01687>
- Pražnikar, Z. J., Kenig, S., Vardjan, T., Bizjak, M. Č., & Petelin, A. (2020). Effects of kefir or milk supplementation on zonulin in overweight subjects. *J Dairy Sci*, 103(5), 3961–3970. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17696>
- Qu, D., Wang, G., Yu, L., Tian, F., Chen, W., & Zhai, Q. (2021). The effects of diet and gut microbiota on the regulation of intestinal mucin glycosylation. *Carbohydr Polym*, 258, 117651. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117651>
- Riviere, A. J., Smith, K. S., Schaberg, M. N., Greene, M. W., & Frugé, A. D. (2022). Plasma and fecal zonulin are not altered by a high green leafy vegetable dietary intervention: secondary analysis of a randomized control crossover trial. *BMC gastroenterol*, 22(1), 184. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02248-3>
- Rohr, M. W., Narasimhulu, C. A., Rudeski-Rohr, T. A., & Parthasarathy, S. (2020). Negative Effects of a High-Fat Diet on Intestinal Permeability: A Review. *Adv Nutr*, 11(1), 77–91. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz061>
- Rubin, K. H., Rasmussen, N. F., Petersen, I., Kopp, T. I., Stenager, E., Magyari, M., *et al.* (2020). Intake of dietary fibre, red and processed meat and risk of late-onset Chronic Inflammatory Diseases: A prospective Danish study on the "diet, cancer and health" cohort. *Int J Medical Sci*, 17(16), 2487–2495. <https://doi.org/10.7150/ijms.49314>

- Rubio-Tapia, A., Rahim, M. W., See, J. A., Lahr, B. D., Wu, T. T., & Murray, J. A. (2010). Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*, *105*(6), 1412–1420. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.10>
- Sáez-González, E., Mateos, B., López-Muñoz, P., Iborra, M., Moret, I., Nos, P., et al. (2019). Bases for the Adequate Development of Nutritional Recommendations for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, *11*(5), 1062. <https://doi.org/10.3390/nu11051062>
- Seiler, C. L., Kiflen, M., Stefanolo, J. P., Bai, J. C., Bercik, P., Kelly, C. P., et al. (2020). Probiotics for Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol*, *115*(10), 1584–1595. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000749>
- Severo, J. S., da Silva Barros, V. J., Alves da Silva, A. C., Luz Parente, J. M., Lima, M. M., Moreira Lima, A. Â., et al. (2021). Effects of glutamine supplementation on inflammatory bowel disease: A systematic review of clinical trials. *Clin Nutr ESPEN*, *42*, 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.12.023>
- Shin, D. W., & Lim, B. O. (2020). Nutritional Interventions Using Functional Foods and Nutraceuticals to Improve Inflammatory Bowel Disease. *J Med Food*, *23*(11), 1136–1145. <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.4712>
- Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., et al. (2018). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, *16*(6), 823–836.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
- Um, C. Y., Hodge, R. A., Tran, H. Q., Campbell, P. T., Gewirtz, A. T., & McCullough, M. L. (2022). Association of Emulsifier and Highly Processed Food Intake with Circulating Markers of Intestinal Permeability and Inflammation in the Cancer Prevention Study-3 Diet Assessment Sub-Study. *Nutr Cancer*, *74*(5), 1701–1711. <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1957947>
- Usuda, H., Okamoto, T., & Wada, K. (2021). Leaky Gut: Effect of Dietary Fiber and Fats on Microbiome and Intestinal Barrier. *Int J Mol Sci*, *22*(14), 7613. <https://doi.org/10.3390/ijms22147613>
- Valitutti, F., & Fasano, A. (2019). Breaking Down Barriers: How Understanding Celiac Disease Pathogenesis Informed the Development of Novel Treatments. *Dig Dis Sci*, *64*(7), 1748–1758. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05646-y>
- Vancamelbeke, M., & Vermeire, S. (2017). The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, *11*(9), 821–834. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>

- Verediano, T. A., Stampini Duarte Martino, H., Dias Paes, M. C., & Tako, E. (2021). Effects of Anthocyanin on Intestinal Health: A Systematic Review. *Nutrients*, 13(4), 1331. <https://doi.org/10.3390/nu13041331>
- Villanacci, V., Vanoli, A., Leoncini, G., Arpa, G., Salviato, T., Bonetti, L. R., et al. (2020). Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica*, 112(3), 186–196. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-157>
- Wilms, E., Jonkers, D., Savelkoul, H., Elizalde, M., Tischmann, L., de Vos, P., et al. (2019). The Impact of Pectin Supplementation on Intestinal Barrier Function in Healthy Young Adults and Healthy Elderly. *Nutrients*, 11(7), 1554. <https://doi.org/10.3390/nu11071554>
- Wu, J., Ma, N., Johnston, L. J., & Ma, X. (2020). Dietary Nutrients Mediate Intestinal Host Defense Peptide Expression. *Adv Nutr*, 11(1), 92–102. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz057>
- Zhou, Q., Verne, M. L., Fields, J. Z., Lefante, J. J., Basra, S., Salameh, H., et al. (2019). Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*, 68(6), 996–1002. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315136>