

Hyperperméabilité intestinale

**L'hyperperméabilité intestinale est un sujet phare. Est-ce une maladie ? Est-ce réversible ?
Peut-on y remédier ? Commençons par les bases !**

Selon l'assurance maladie française en 2022, 5% de la population française serait touchée par la perméabilité intestinale. Le diagnostic est fait entre 30 et 40 ans et touche deux fois plus les femmes que les hommes [1].

Lovell et al. [2] dans une étude publiée en 2012, ont conclu que dans les pays industrialisés, la prévalence serait de 10 à 15%. Cependant, cette prévalence varie de 1 à 45% en fonction de l'âge, du sexe, de la zone géographique et les différents critères de diagnostics. Plus de 20% des personnes au Nigéria, Pérou, Pakistan, Islande, Grèce et Croatie sont atteints du syndrome de l'intestin irritable mais seulement 5% des personnes atteintes consultent un médecin en raison des symptômes. Aujourd'hui, nous ne disposons pas de données suffisantes pour avancer un pourcentage précis concernant la population mondiale mais à mon avis, 80 à 90% de la population est touchée par une hyperperméabilité intestinale ou Leaky gut syndrome en anglais.

La majorité des maladies commencent par une dysbiose ou par un déséquilibre intestinal.

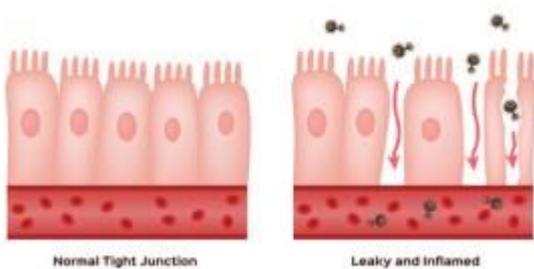


Figure 1

Notre intestin est notre deuxième cerveau.

A travers cet article, nous mettrons en évidence **les liens multiples que notre intestin grêle entretient avec l'ensemble de nos systèmes organiques**, que ce soit notre système nerveux, la peau ou encore nos articulations. Afin de mieux saisir l'importance de maintenir notre barrière intestinale en bon état pour **favoriser un état de santé globale**, nous allons reprendre l'anatomie du système digestif, décrire la place occupée par l'intestin grêle en nous attachant sur le rôle fondamental du microbiote dans le maintien des jonctions serrées. Dans la dernière partie, je partagerai avec vous différentes solutions naturelles pour chouchouter et soutenir votre intestin grêle et votre microbiote !

I- Qu'est-ce que l'intestin ?

L'intestin est un tube musculaire sinueux (c'est-à-dire qui présente des courbes irrégulières) qui démarre après l'estomac et va jusqu'à l'anus.

- Sa fonction principale est de digérer les aliments ;
- Il produit différentes hormones ;
- Il joue un rôle important dans la défense contre les agents pathogènes ;
- Il joue un rôle essentiel dans l'absorption et l'évacuation de l'eau ;
- La paroi intestinale contient de nombreux nerfs : **chez certaines personnes, leur état d'esprit influence l'intestin** : elles ont des douleurs abdominales, de la diarrhée ou de la constipation lorsqu'elles sont

stressées ou contrariées par quelque chose.

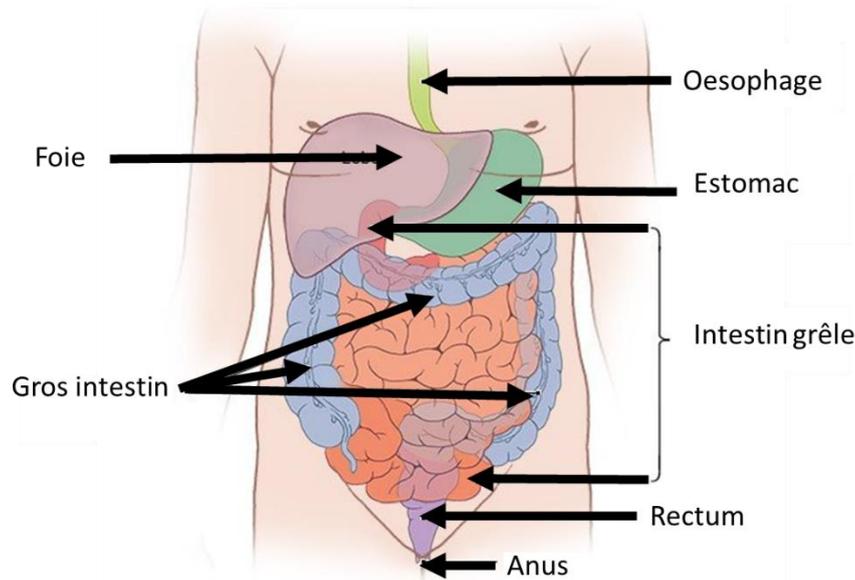


Figure 2 : L'intestin dans le système digestif.

1- Les fonctions de l'intestin grêle

L'intestin grêle est directement relié à la sortie de l'estomac. Il mesure entre 3 et 5 mètres de long et se compose du duodénum, du jéjunum et de l'iléon. La paroi interne de l'intestin grêle est pliée en accordéon (Figure 2). C'est pourquoi sa surface est très grande.

Dans l'intestin grêle, les enzymes décomposent les composants alimentaires tels que les glucides, les protéines ou les graisses en leurs différentes parties, c'est-à-dire en sucres, acides aminés et acides gras. Les enzymes sont produites dans les glandes salivaires de la bouche, de l'estomac et du pancréas et sont libérées dans l'intestin sous forme de sucs digestifs. S'y ajoutent la bile et les sécrétions intestinales. Ils facilitent la décomposition des aliments par les enzymes.

En outre, l'estomac et l'intestin sécrètent du mucus qui empêche les enzymes d'attaquer les muqueuses. Comme beaucoup d'eau est mélangée au bol alimentaire avec les différents sucs digestifs et le mucus, il est très fluide dans l'intestin grêle.

La paroi de l'intestin grêle absorbe principalement les composants alimentaires, les vitamines et les sels. De là, les nutriments passent dans le sang et dans tous les organes du corps.

La paroi de l'intestin grêle produit également différentes hormones. Ces hormones stimulent entre autres la production de bile ou de suc pancréatique. Cela permet de libérer encore plus d'eau dans l'intestin. En outre, les hormones (ghréline/leptine) déclenchent une sensation de satiété dans le cerveau. **La ghréline est l'hormone qui va réguler l'appétit et donner la sensation de faim et la leptine va communiquer au cerveau que nous n'avons plus faim (sensation de satiété).**

2- L'intestin grêle et le gros intestin

Poursuivons notre voyage à travers l'anatomie de l'intestin !

Dans la partie inférieure droite de l'abdomen (Figure 2), **l'intestin grêle débouche dans le gros intestin, long d'environ 1 à 1,5 mètre. Celui-ci se compose du caecum et de l'appendice, du côlon et enfin du rectum qui se termine par le canal anal et l'anus.**

L'eau et les sels sont extraits du bol alimentaire liquide dans le gros intestin. Le contenu de l'intestin est ainsi épais et donne les selles. En même temps, la musculature du côlon transporte le contenu de l'intestin en direction de l'anus en effectuant des mouvements puissants et ondulants. Lorsque les selles arrivent dans le rectum, cela déclenche le besoin d'aller aux toilettes et de vider l'intestin. Si l'on ne va pas directement aux toilettes, le rectum stocke les selles.

Le saviez-vous ? La fréquence des selles varie considérablement d'une personne à l'autre : certains vont aux toilettes trois fois par jour, d'autres seulement trois fois par semaine. En tant que naturopathe, je demande toujours à la personne qui me consulte si elle va au moins 1 fois aux toilettes par jour. La fréquence dépend de la richesse en fibres de l'alimentation.

D'autres tâches importantes du gros intestin sont **l'absorption et la production de vitamines**. Pour cela, la participation de la flore intestinale est essentielle. Elle est composée de milliards de bactéries qui vivent notamment des éléments indigestes de la nourriture. Ce faisant, elles produisent les vitamines B et K. En outre, **la flore intestinale empêche d'autres bactéries nocives de s'installer et de se multiplier dans l'intestin.**

II- L'hyperperméabilité intestinale ou Leaky gut syndrome

1- La muqueuse intestinale

La muqueuse intestinale constitue une **barrière perméable sélective pour l'absorption des nutriments et la protection contre les facteurs externes** tels que :

- Les facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé intestinale ;
- La pollution atmosphérique ;
- Les pesticides ;
- Les additifs alimentaires ;
- Les xénobiotiques qui sont des modulateurs connus de la barrière intestinale.

Elle est constituée de cellules épithéliales (tissu formé de cellules juxtaposées qui recouvre la surface de l'intestin) (Figure 3), de cellules immunitaires et de leurs sécrétions tels que des médiateurs inflammatoires qui participeront au recrutement des cellules immunitaires.

Elle est constituée de cellules épithéliales (tissu formé de cellules juxtaposées qui recouvre la surface de l'intestin) (Figure 2), de cellules immunitaires et de leurs sécrétions tels que des médiateurs inflammatoires qui participeront aux recrutements des cellules immunitaires.

2- Rôle du microbiote dans l'hyperperméabilité intestinale

Le microbiote intestinal participe à la régulation de l'intégrité et de la fonction de la barrière intestinale dans

un équilibre homéostatique (cellules de Paneth, cellules de Gobelet, Figure : 3). Les agents pathogènes, les xénobiotiques et les aliments peuvent perturber la barrière intestinale, ce qui favorise l'inflammation systémique et les lésions tissulaires.

Des facteurs génétiques et immunitaires prédisposent les individus à un dysfonctionnement de la barrière intestinale, et des changements dans la composition et la fonction du microbiote intestinal sont au cœur de ce processus. L'identification progressive de ces changements a conduit au développement du **concept de "syndrome de l'intestin perméable" et de "dysbiose intestinale"**, qui sous-tend la relation entre l'altération de la barrière intestinale, les maladies métaboliques et l'auto-immunité. La compréhension des mécanismes qui sous-tendent ce processus est un sujet de recherche fascinant pour le diagnostic et le traitement de diverses maladies intestinales et extra-intestinales !

Le microbiote intestinal est composé de 100 000 milliards de micro-organismes [3]. Sa composition et sa fonction peuvent changer suivant notre âge et notre état de santé, ce qui entraîne également des modifications de la structure et de la fonction de la barrière intestinale.

3- Acides gras à courte chaîne et hyperperméabilité intestinale

L'une des principales fonctions du microbiote intestinal est **d'apporter des nutriments aux cellules intestinales et de métaboliser les produits non digérés de l'alimentation** tels que les protéines et les fibres alimentaires [4]. Plus précisément, grâce à la fermentation anaérobie (c'est-à-dire lors d'une transformation qui a lieu dans un milieu où le dioxygène est absent) des glucides complexes non digérés, le microbiote intestinal peut générer des acides gras à chaîne courte (AGCC).

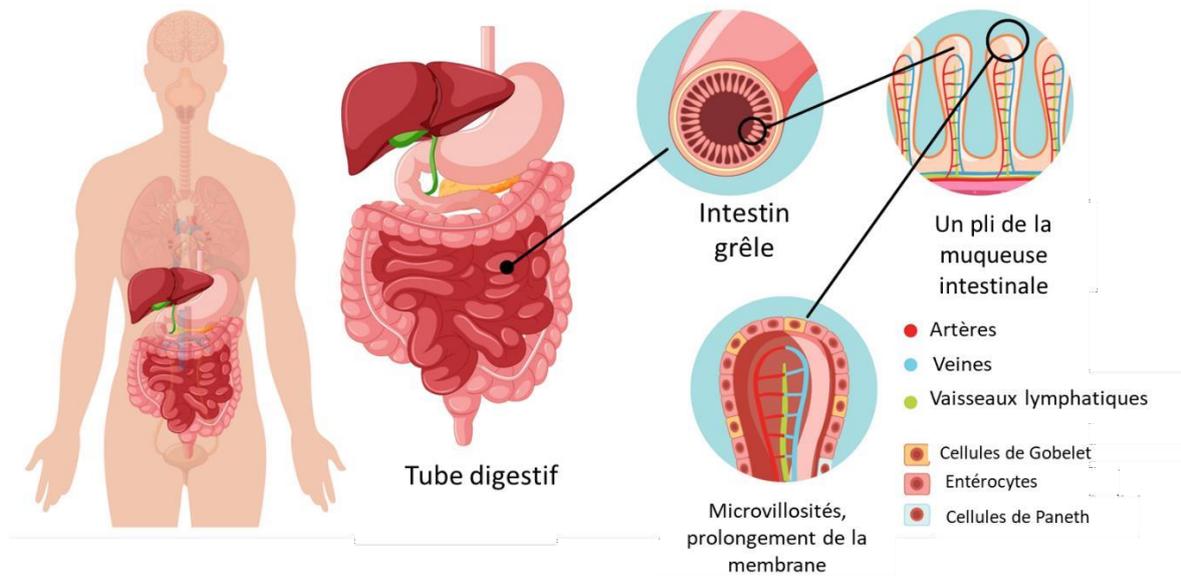
Les AGCC se composent majoritairement des **acides butyrique, propionique et acétique**, qui ne sont pas seulement un substrat énergétique pour les cellules épithéliales intestinales mais qui sont également impliqués dans des fonctions de régulation.

Les AGCC peuvent réduire la production de cytokines par les neutrophiles et les macrophages, induisant un phénotype ou caractère immunotoléro-gène (capacité de tolérer un certain gène ou antigène sans provoquer de réaction immunitaire) [5,6]. **Les AGCC ont différents rôles tels que la régulation, le stockage des graisses et le métabolisme des acides gras. Ils ont des effets anti-inflammatoires et ils sont très importants pour la santé de notre intestin.**

4- Immunité et microbiote

Le microbiote intestinal contribue au développement de notre système immunitaire par le biais de métabolites (produit simple et assimilable de la digestion d'un aliment). Ces métabolites sont des molécules qui sont associées aux pathogènes tels que les parasites, bactéries, virus, champignons et qui vont être reconnus par le système immunitaire, et plus spécifiquement par le système immunitaire inné. **Notre barrière intestinale a la tâche difficile de garantir que, dans la mesure du possible, seules les substances saines passent de l'intestin vers le reste du corps.** Les acides aminés, les vitamines et les minéraux, par exemple, doivent traverser la muqueuse intestinale pour atteindre la circulation sanguine, d'où ils se répartissent dans le corps (Figure 4).

Figure 4 : Zoom sur l'intestin grêle



Les agents pathogènes et les toxines doivent quant à eux être tenus à l'écart par la barrière intestinale. Les "mauvaises" bactéries intestinales, qui font partie de notre flore intestinale et qui peuvent être pathogènes, en font également partie.

C'est pourquoi notre corps dispose d'un système complexe de mécanismes de protection dans l'intestin. L'ensemble de ces mécanismes constitue la barrière intestinale. Il s'agit entre autres de **barrières physiques, qui bloquent le passage des substances, et de barrières immunologiques, dont les cellules de défense combattent les agents pathogènes** [7,8].

5- Les jonctions serrées : douaniers de notre barrière intestinale

Quand on parle de barrière physique, on parle de jonctions serrées présentes dans la muqueuse intestinale. Les agents pathogènes et les toxines sont souvent minuscules. Si petits qu'ils ont la capacité de se faufiler entre les différentes cellules de notre corps. C'est pourquoi il existe des barrières, au sens propre du terme, entre les cellules de notre muqueuse intestinale. **Les jonctions serrées sont des barrières, elles ne laissent pas passer les plus petits êtres vivants comme les bactéries, mais peuvent être ouvertes pour laisser passer certaines substances nutritives** par exemple.

Le principal levier de ces barrières s'appelle la zonuline. Il a été démontré que cette protéine joue un rôle dans le fonctionnement des jonctions serrées et dans l'hyperperméabilité de la barrière intestinale. Si la zonuline circule en grande quantité dans l'intestin, cela veut dire que la barrière intestinale est plus perméable qu'elle ne devrait l'être. C'est pourquoi la zonuline est également utilisée comme valeur de mesure de l'hyperperméabilité intestinale [9].

6- Le GALT : l'intestin possède son propre système immunitaire !

Derrière la muqueuse intestinale, il existe une dernière ligne de défense de la barrière intestinale avant que des substances ne puissent passer dans la circulation sanguine : c'est ce qu'on appelle le **système immunitaire associé à l'intestin** (GALT en anglais). Les cellules immunitaires qui s'y trouvent déclenchent des réactions de

défense pour repousser les intrus indésirables. Mais les inflammations qui en découlent sont également synonymes de stress pour notre corps.

Comme je l'ai déjà évoqué, la surface intestinale est exposée de manière constitutive à divers antigènes, tels que les antigènes alimentaires, les agents pathogènes d'origine alimentaire et les microbes commensaux (ce sont des microorganismes qui nous colonisent sans provoquer de maladies). Les cellules épithéliales intestinales ont développé des fonctions de barrière uniques qui empêchent la translocation d'antigènes potentiellement hostiles dans l'organisme. **La perturbation de la barrière épithéliale augmente l'hyperperméabilité intestinale, ce qui entraîne le syndrome de l'intestin perméable (SIP).**

Des études récentes montrent de plus en plus que le SIP contribue aux différentes maladies telles que les maladies auto-immunes e.g. le diabète de type 1, la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde et la maladie cœliaque. En outre, le microbiote commensal de l'intestin joue un rôle essentiel dans la régulation de notre immunité ; des anomalies de la communauté microbienne, ou dysbiose bactérienne, sont observées chez les patients atteints de maladies auto-immunes [10].

7- Hyperperméabilité et pathologies inflammatoires



Une augmentation de la perméabilité intestinale et des taux élevés de zonuline ont été observés dans un certain nombre de maladies liées à l'inflammation de l'intestin, principalement [11] :

- Les maladies inflammatoires de l'intestin telles que la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse ;
- La maladie cœliaque ;
- Le syndrome du côlon irritable ;
- Le SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth).

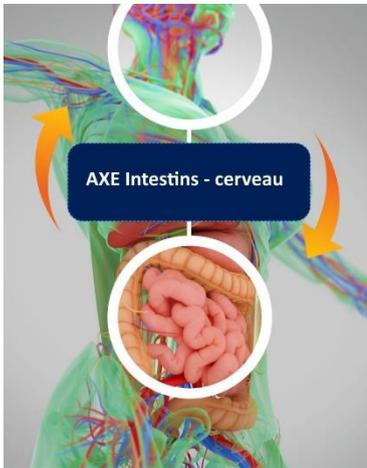
Il n'a toutefois pas encore été déterminé si ces maladies sont une conséquence du leaky gut, ou, à l'inverse, un leaky gut se développe comme symptôme ou comme conséquence de ces maladies ou encore si un intestin hyperperméable pourrait, dans certaines circonstances, être un phénomène physiologique chez certaines personnes (la génétique joue aussi un rôle). Jusqu'à présent, de nombreuses connaissances sur le sujet proviennent encore d'études animales ou ne montrent que de simples corrélations. Les enchaînements de causes et d'effets doivent encore être étudiés [12].

Les spécialistes discutent également de la manière dont un intestin perméable pourrait être lié à des maladies inflammatoires et à des infections dans d'autres régions du corps. Il s'agit notamment :

- du diabète de type I ;
- du VIH ;
- de la sclérose en plaques ;
- de la polyarthrite rhumatoïde [10] ;
- les maladies de la peau ;
- les allergies ;
- les problèmes ostéoarticulaires ;
- les dérèglements hormonaux ;
- etc...

De plus en plus d'études traitants des interactions entre l'hyperperméabilité intestinale et la santé mentale commencent également à voir le jour, et c'est ce sujet que je vous propose maintenant d'explorer ensemble.

III- Hyperperméabilité intestinale : qu'en est-il du lien avec le cerveau ?



L'axe intestins-cerveau (AIC), une connexion bidirectionnelle entre le microbiote intestinal et le cerveau, influence la fonction physiologique et le comportement par le biais de trois voies différentes :

- **La voie neuronale** qui se compose principalement du système nerveux entérique (SNE) et du nerf vague (le plus long nerf dans notre corps avec un rôle fondamental dans le dialogue intestins-cerveau) ;
- **La voie endocrinienne** qui, quant à elle, affecte le système neuroendocrinien du cerveau, en particulier l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale (HHS) ;
- **La voie immunologique.**

Plusieurs altérations du microbiome intestinal peuvent conduire aussi à l'obésité, en modulant les voies métaboliques et les comportements alimentaires de la personne par l'intermédiaire de l'axe intestins-cerveau [13].

1- Hyperperméabilité intestinale et dépression

La dépression a fait l'objet d'une attention particulière de la part des chercheurs et du grand public, notamment en raison de son lien avec le suicide. Ils estiment que 280 millions de personnes de tous âges et 5% des adultes sont touchés par la dépression dans le monde [1] (Global Health Data Exchange, 2021). En 2020, 5683 sources de données uniques issues de l'étude sur la charge mondiale de morbidité ont montré que la prévalence de la dépression ou des troubles anxieux avait considérablement augmenté en raison de la pandémie de COVID-19 [14].

À l'heure actuelle, le cerveau-intestin-microbiote représente plus que le concept de l'axe cerveau-intestin-microbiote, il représente également les interactions entre le système nerveux central (SNC), le système de signaux chimiques endocriniens, la régulation immunitaire, le microbiote et les effets métaboliques, ainsi que les fonctions de barrière dans le cerveau et l'intestin. La coordination de ces facteurs joue un rôle important dans le maintien de l'état de santé d'un individu. Un déséquilibre de l'axe cerveau-intestin-microbiote peut entraîner différents types de maladies, y compris des troubles mentaux comme la dépression [15-18].

2- L'intestin grêle produit naturellement des molécules bénéfiques à notre équilibre nerveux

Les vitamines B2, B12 et K, entre autres, sont produites dans l'intestin. En outre, l'intestin est l'endroit où la plus grande quantité de sérotonine est produite. L'hormone du bonheur est transportée à travers le corps et déclenche dans le cerveau une sensation de bien-être et de joie. Si notre intestin va bien, nous nous sentons donc en même temps plus heureux et plus actifs. Pour cela, pour maintenir l'état normal des muqueuses, il faudra se supplémenter en vitamines A, B2, B3 et B8, et contribuer également à la protection des cellules contre le stress oxydatif grâce aux vitamines B2, C et E ainsi que les oligoéléments (Zn, Mn, Cu, Se).

La multitude de “bons” organismes présents dans l’intestin permet également de produire l’un des acides gras à chaîne courte, le butyrate. Il a un effet très positif sur nos fonctions cérébrales car il fournit une énergie importante à des cellules spécifiques, les cellules microgliales. Les cellules microgliales travaillent alors plus activement et maintiennent notre cerveau aussi exempt que possible de particules gênantes. En fin de compte, notre mémoire en profite également.

3- Pour résumer :

La perméabilité intestinale peut être provoquée par un grand nombre de facteurs aux origines diverses :

- La nutrition moderne ou western diet ;
- L’utilisation de médicaments au long court ;
- Le stress prolongé et/ou mal géré ;
- L’abus d’alcool ;
- Un déséquilibre du microbiote ;
- La NASH (je vous renvoie à la newsletter que j’ai écrite pour le laboratoire Loricah-<https://therapeut-naturheilpraxis.de/fr/2023/08/03/ein-blick-auf-das-metabolische-syndrom-und-die-fettleber/>) ;
- Le sport intensif ;
- Les substances toxiques telles que le tabac, les additifs alimentaires, les pesticides, les métaux lourds, les préservatifs ;
- etc...

Elle est liée à de nombreux symptômes et pathologies tels que :

- Les allergies ;
- Certains types de migraine ;
- L’intolérance alimentaire ;
- Des problèmes de peau ;
- Des douleurs articulaires ;
- Des déséquilibres hormonaux ;
- La dépression ;
- La plupart des maladies auto-immunes ;
- Les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l’intestin) ;
- etc...

IV- Quelles solutions pour remédier à l’hyperperméabilité intestinale ?

Oui, l’hyperperméabilité intestinale peut être soutenue et pour y parvenir il n’est pas nécessaire de bannir tous les aliments que vous aimez. Toutefois, pour remettre notre système intestinal sur les rails et réduire le risque d’un Leaky-Gut, l’alimentation est le premier élément à prendre en compte.

1. Les aliments à privilégier :

Adoptez une alimentation saine et variée est la clé d’un système intestinal normal !

- **De nombreux aliments contiennent des substances anti-inflammatoires.** Consommez des aliments comme par exemple le curcuma, le citron, les épinards, le brocoli, les noix et les baies ;
- Les légumineuses, les oléagineux, le poisson, la viande et les œufs sont de bonnes sources de protéines pour l'intestin ;
- **Optez pour des ingrédients frais et bio ;**
- **Utilisez des épices et des herbes aromatiques ;**
- **Favorisez l'équilibre de votre flore intestinale avec un complément alimentaire riche en probiotiques** contenant les différentes souches :
 - Streptococcus thermophilus ;
 - Bifidobacterium lactis ;
 - Lactobacillus plantarum ;
 - Lactobacillus casei ;
 - Lactobacillus acidophilus ;
 - Lactobacillus paracasei ;
 - Propionibacterium freudenreichii ssp shermanii ;

Il est important que le complément alimentaire contienne aussi de la L-glutamine qui est un acide aminé le plus abondant dans le sang et qui aide à calmer l'inflammation et à faciliter la digestion.

2. Les aliments à éviter :

- Réduisez les aliments qui favorisent l'inflammation comme **le sucre, l'alcool, la charcuterie et les édulcorants artificiels ;**
- **Évitez les aliments industriels** prêts à l'emploi ;
- **Évitez les aliments contenant du blé** comme les pâtes, la farine blanche. Optez plutôt pour des alternatives à base de céréales complètes ou semi-complètes ou pseudo céréales (quinoa, sarrasin, amarante) ;
- Pour la même raison, **évitez les aliments à base de lait de vache riches en caséine.**

Il est toujours bon de manger du chocolat à 70% ou une bonne pâtisserie française mais tout est question d'équilibre. Il faut toujours être à l'écoute de notre corps pour ressentir intuitivement quel aliment pourrait être bon pour nous ou pas. Nous pouvons nous poser la question : Pourquoi ai-je envie de tel ou tel produit ? Serait-ce pour combler une émotion ?

3. Stress et hyperperméabilité intestinale

Pour un intestin sain, il est primordial de veiller à un faible niveau de stress. Le stress peut favoriser les processus inflammatoires et les lésions. N'hésitez pas à essayer des activités relaxantes comme la lecture, la méditation, le Pilates.

L'effet de **l'exercice en plein air** ne doit pas non plus être sous-estimé.

Pour aller plus loin, **on peut envisager une psychothérapie, notamment la psychothérapie Gestalt** qui consiste à chercher ensemble le pas qui vous rééquilibre en tant qu'individu. Une attention pourra être mise sur le ressenti corporel et émotionnel. **Quel serait le sens émotionnel et symbolique profond qui affecte l'intestin ?** Est-ce un rejet, du contrôle, des situations **difficiles à accepter** ? etc...

A fin de réduire la fatigue, il est important de se compléter en magnésium ainsi qu'en vitamines B2, B3, B5, B6, B12 et C. Et pour soutenir notre métabolisme énergétique, il est fortement conseillé de se compléter en

calcium. De plus, le calcium contribue au fonctionnement normal des enzymes digestives.

En conclusion :

Nous devrions éviter autant que possible certains facteurs de risque qui peuvent endommager la barrière intestinale et favoriser un Leaky-Gut notamment :

- La “mauvaise” alimentation ;
- Le stress ;
- La prise répétée de médicaments en vente libre, sans chercher à comprendre la cause de nos problèmes. Ces derniers peuvent exercer une influence négative sur la fonctionnalité des jonctions serrées et leur prise ne devrait pas être considérée à la légère.

Adopter une nouvelle habitude dans notre quotidien prend environ 21 jours afin que notre cerveau l’intègre. **Si vous voulez vous sentir bien dans votre corps, il est primordial de mettre en œuvre des petits changements quotidiens pour prendre soin de vous sur tous les plans.**

D’autres thérapies existent comme la **microimmunothérapie** que je pratique dans mon cabinet. C’est une forme de thérapie qui place le système immunitaire au centre du traitement des maladies et des troubles physiques ou psychiques car le système de défense de l’organisme joue un rôle déterminant dans la santé humaine. La micro-immunothérapie vise à soutenir le système immunitaire et à traiter ainsi les maladies à la source. Elle peut être utilisée en cas de maladies aiguës ou chroniques ou à titre préventif.

Nous avons vu que **l’hyperperméabilité intestinale est un phénomène omniprésent dans nos sociétés, peu importe l’origine ethnique ou les antécédents familiaux de la personne.** C’est une problématique sous-diagnostiquée qui est en lien avec de nombreuses maladies. Cependant, il est possible de se faire accompagner et d’adopter de nombreuses solutions naturelles afin de soutenir notre deuxième cerveau.

Dr. (PhD) Joyce EL HOKAYEM

Généticienne et biologiste moléculaire

*Naturopathe-Heilpraktiker et thérapeute en Gestalt
thérapie*



Références :

1. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syndrome-intestin-irritable/reconnaitre-syndrome-intestin-irritable>
2. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jul;10(7):712-721.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22426087.
3. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018 Jun 13;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179. PMID: 29899036; PMCID: PMC6000740.
4. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019 Feb;76(3):473-493. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30317530.
5. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fattyacids. *Nutrients.* 2011 Oct;3(10):858-76. doi: 10.3390/nu3100858. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22254083; PMCID:

PMC3257741.

6. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, ArtisD, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009 Oct 29;461(7268):1282-6. doi:10.1038/nature08530. PMID: 19865172; PMCID: PMC3256734.
7. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014 Nov 18;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7. PMID: 25407511; PMCID: PMC4253991.
8. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017 Oct 2;5(4):e1373208. doi:10.1080/21688370.2017.1373208. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28956703; PMCID: PMC5788425.
9. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Jul;1258(1):25-33. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x. PMID: 22731712; PMCID: PMC3384703.
10. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2021 Apr 22;12:673708. doi: 10.3389/fimmu.2021.673708. PMID: 33968085; PMCID: PMC8100306.
11. Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin GastroenterolHepatol*. 2013 Sep;11(9):1075-83. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.001. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23851019; PMCID: PMC3758766.
12. Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;14(1):9-21. doi: 10.1038/nrgastro.2016.169. Epub 2016 Nov16. PMID: 27848962; PMCID: PMC5554468.
13. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Shokri F, Heidary M, Sadeghifard N, Khoshnood S. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal*. 2022 May;36(5):e24420. doi: 10.1002/jcla.24420. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35421277; PMCID: PMC9102524.
14. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700-1712. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34634250; PMCID: PMC8500697.
15. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013 May;36(5):305-12. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23384445.
16. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2369-2379. doi: 10.1056/NEJMra1600266. PMID: 27974040.
17. Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Scarano F, Nucera S, Scicchitano M, Oppedisano F, Bosco F, Ruga S, Zito MC, Macri R, Palma E, Muscoli C, Mollace V. The Contribution of Gut Microbiota-Brain Axis in the Development of Brain Disorders. *Front Neurosci*. 2021 Mar 23;15:616883. doi: 10.3389/fnins.2021.616883. PMID: 33833660; PMCID: PMC8021727.
18. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1486-1501. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.066. Epub 2021Jan 22. PMID: 33493503; PMCID: PMC8634751.