

Katri Korpela

Musiinit suolen suojana

Ruoansulatuskanavan pintoja suojaa limakalvokerros, jonka rakenne vaihtelee pH:n ja mikrobiston mukaan. Limakalvon tärkeimpiin komponentteihin kuuluvat musiini-glykoproteiinit. Valtaosa musiinien massasta koostuu sokeriketjuista, jotka muodostavat geelimäisen verkoston. Limakalvo suojaa suolen pintaa mekaanisilta, kemiallisilta ja biologisilta vaurioilta. Suolistomikrobistolla on keskeinen vaikutus limakalvon rakentumiseen. Bakteerit hajottavat musiineja ja tuottavat lyhytketjuisia rasvahappoja, joista erityisesti butyraatti on tärkeä suolen epiteelisolujen ravintolähde ja ylläpitää musiinineritystä. Bakteerien musiininhajotustoiminta limakalvolla on tarpeellinen limakalvon uudistumiselle. Puutteellinen limakalvosuoja päästää mikrobit suolen epiteelille aiheuttamaan tulehdusta. Ohentunut limakalvo aiheuttaa suolen tiiviynen heikkenemistä, joka voi johtaa endotokseemiaan ja heikentää insuliinivastetta. Ruokavaliolla on merkittävä vaikutus suolen limakalvon kuntoon, sillä terve mikrobisto vaatii ravintokuituja.

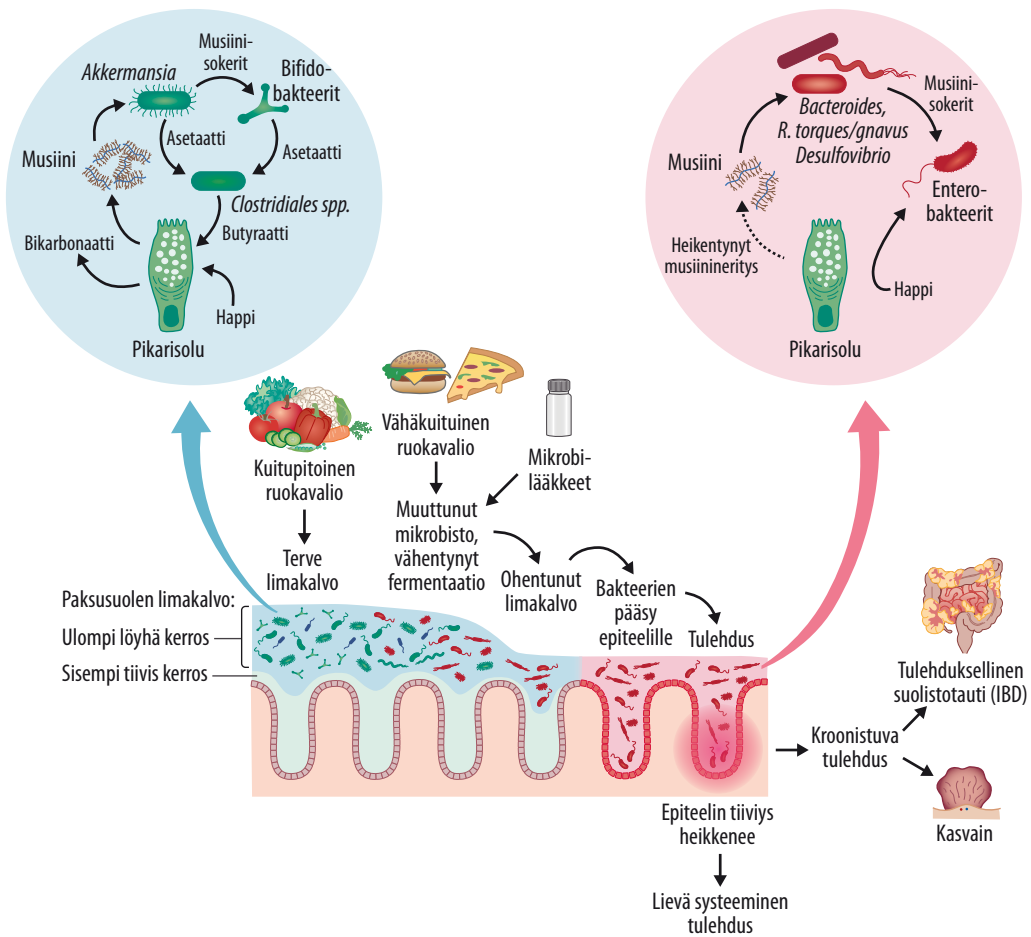
Suoliston tehtävä on samaan aikaan sekä läpäistä tehokkaasti ravintoaineita ja vetä että estää mikrobien ja niiden rakenteiden pääsy verenkiertoon. Suolen limakalvolla on keskeinen osa tämän tehtävän suorittamisessa. Suoliston limakalvon laaja-alainen merkitys ihmisen terveydelle on viime aikoina alkanut selvitä entistä tarkemmin. Limakalvolla on tärkeä tehtävä suolen pinnan suojana ja mikrobien ja immuunijärjestelmän välisen vuorovaikutuksen säätelijänä. Suolistossa on valtava määrä mikrobeja ja niiden tuottamia toksiineja, joiden pääsyn suolen pinnalle ja verenkiertoon terve suolen limakalvo ja epiteeli estävät.

Vaurioitunut limakalvo päästää bakteerit suolen epiteelille aiheuttamaan tulehdusta, mikä heikentää suolen epiteelin tiivyyttä ja lisää mikrobiantigeenien pääsyä verenkiertoon, maksaan ja suolen imunesteeseen. Erityisesti lipopolysakkaridin pääsy verenkiertoon eli endotoksemia aiheuttaa monia systeemisiä vaikutuksia kuten insuliiniresistenssiä. Suoliston limakalvo on mikrobeista ja niiden toiminnasta riippuvainen, ja suoliston mikrobiaktiivisuus vaatii ravintokuituja. Siten ruokavaliolla on erityisen tärkeä vaikutus suoliston limakalvon

terveyteen. **KUVA** esittää yksinkertaistetun tiivistelmän mikrobiston, ruokavalioiden ja suolen limakalvon vuorovaikutuksista sekä niiden seurauksista.

Suolen limakalvon rakenne

Ruoansulatuskanavan pintoja suojaa limakalvokerros, jonka rakenne vaihtelee muun muassa alueen pH:n ja mikrobiston mukaan (1,2). Musiinit ovat limakalvon tärkein osa. Ne ovat voimakkaasti nestettä sitovia glykoproteiineja (2). Musiinin rakenteen ytimessä on seriiniä, treoniinia ja proliinia sisältävä aminohappoketju, johon kiinnittyvät pääasiassa O-glykosididoksilla sokeriketjut, jolloin muodostuu pulloharjamainen rakenne (1,2). Valtaosa musiinien massasta koostuu näistä sokeriketjuista, joissa esiintyy N-asetyylihalaktosamiinia, galaktoosia, N-asetyylihalukosamiinia, N-asetyylineuramiinihappoa (sialihappo) ja fukoosia. Musiinien sokeriketjut saavat aikaan suolen pinnalle geelimäisen suojakalvon, jota ihmisen ruoansulatusentsyymit eivät hajota, sillä ihminen ei eritä musiinien sokerisidosten pilkkomiseen tarvittavia glykosidihydrolaaseja (2). Sokeriketjujen rakenne vaikuttaa limakalvon rakenteeseen ja



KUVA. Paksusuolen mikrobiston, ruokavalion ja limakalvon yhteyksiä sekä limakalvon heikkenemiseen liittyviä tekijöitä.

toimintaan, ja se vaihtelee ruoansulatuskanavan eri osien välillä (1).

Musiinit voidaan jakaa kahteen päätyyppiin: solukalvon musiineihin ja geeliä muodostaviin musiineihin (1). Solukalvon musiinit esiintyvät suolen epiteelisolujen pinnalla ja osallistuvat epiteelisoluja suojaavan glykokalyksin muodostamiseen. Suolen pikarisolut erittävät geeliä muodostavia musiineja (MUC 2, SAC, SB ja 6), jotka eivät ole solukalvolla kiinni, vaan polymerisoituvat, sitovat vettä ja muodostavat irtonaisen geelimäisen verkon. Geeliä muodostavista musiineista MUC2 on suolistossa runsain ja tärkein (2).

Mahalaukussa epiteelin pinnalle kiinnittynyt limakalvo suojaa epiteeliä mahahapoilta. Ohutsuolessa limakalvo on löyhää ja irto-

naista. Normaalisti mikrobien vaikutuksesta ohutsuolen musiinit irtoavat entsyymaattisesti pikarisoluista, mutta tämän on havaittu olevan puutteellista kystista fibroosia sairastavilla (3). Musiineja erittävien pikarisolujen määrä lisääntyy distaalisesti vasteena mikrobien määrän suurenemiselle (1). Paksusuolessa limakalvo koostuu ulommasta geelimäisestä ja irtonaisesta limakalvosta sekä sisemmästä tiiviistä ja suolen pintaan kiinnittyneestä limakalvosta. Sisemmän kalvon huokosien koko on niin pieni, että bakteerit eivät pääse siihen tunkeutumaan (4). Ulommassa kerroksessa proteaasit hajottavat musiineja, mikä saa aikaan löyhemmän verkkomaisen rakenteen, joka imee vettä ja muodostaa geelin (4).

Limakalvon tehtävät

Limakalvo suojaa suolen pintaa mekaanisilta (ruoan kulkeutuminen, peristaltiikka), kemiallisilta (toksiinit, ruoansulatusentsyymit) ja biologisilta (mikrobit) vaurioilta. Mahalaukussa limakalvo suojaa epiteeliä pH:n pienentymiseltä. Limakalvo voidaan nähdä immuunijärjestelmän osana, joka suojaa soluja mikrobiantigeneilta, toksiineilta ja infektioilta.

Limakalvo suojaa suolen epiteeliä mikrobeilta monilla eri tavoilla. Paksusuolen sisempi tiivis limakalvokerros estää fyysisesti bakteerien pääsyn solujen pinnalle (4). Lisäksi limakalvon rakenne estää suolen pinnan solujen tuottamien antibakteeristen molekyylien laimenemisen ja poistumisen suolen sisällön mukana (2). Näin antibakteeristen molekyylien pitoisuus pysyy limakalvolla suurena ja osaltaan estää bakteerien pääsyä suolen pinnalle. Tämä on erityisen tärkeää ohutsuolessa, jossa tiheää sisempää limakalvokerrosta ei ole (2). Samalla tavalla limakalvo hidastaa hapen diffuusiota ja ylläpitää epiteeliin päin kohoavaa happigradienttia, joka estää anaerobisten bakteerien kasvua. Limakalvo estää myös bakteereja hajottavia bakteriofageja huuhtoutumasta suolen sisällön mukana. Bakteriofagien on arveltu muuttuvan lyyttisiksi erityisesti, kun bakteerien kasvu hidastuu (5). Näin ollen limakalvon happi- ja antibakteeristen molekyylien epiteeliin päin kasvavat gradientit toimivat yhdessä bakteriofagien kanssa esteenä bakteereille. Lisäksi musiinien jatkuva erittäminen ja hajoaminen työntää musiineja kohti suolen lumenia ja samalla siirtää limakalvolla olevia bakteereja pois päin suolen pinnalta. Limakalvon jatkuva uudistuminen on siis tärkeä suolen epiteeliä suojaava tekijä.

Musiinin ja mikrobiston vuorovaikutukset

Limakalvo samalla sekä estää bakteerien pääsyn suolen epiteelille että tarjoaa niille suolen pintaa lähellä olevan elinympäristön, jonka fysikaalista ja kemiallista koostumusta eliö pystyy säätelemään ja näin ollen voi vaikuttaa mikrobiyhteisöjensä koostumukseen ja toimintaan. Limakalvon sokeriketjut toimivat

tartuntakohtina bakteereille, ja sokeriketjujen monimuotoisuus tarjoaa bakteereille monenlaisia sitoutumiskohtia (1). Tällä on ilmeisesti kahtalainen vaikutus: ohutsuolessa irtonaisten limakalvon musiinien sokerit sitovat taudinaiheuttajia ja estävät niitä sitoutumasta suolen pintaan, kun taas paksusuolessa musiinit tarjoavat hyödyllisille bakteereille ravintoa ja elinympäristön (6).

Limakalvon sokeriketjut ovat runsas ja jatkuvasti uusiutuva hiilihydraattien lähde, joten ihmisen suolistoon sopeutuneille bakteereille on kehittynyt musiinia hajottavia entsyymejä ja näin ollen kyky hyödyntää tätä ravintolähdettä (7,8,9). Musiinien hajotus tapahtuu yhteistyössä useiden bakteerilajien välillä, sillä se vaatii useita erilaisia entsyymejä. Bakteerit tuottavat hajotustoiminnan tuloksena lyhytketjuisia rasvahappoja, joista erityisesti butyraatti on tärkeä suolen epiteelisolujen ravintolähde. Butyraatti vähentää tulehdusreaktioita ja stimuloi musiinineritystä (8). Merkittävä mukolyyttinen bakteeri on *Akkermansia muciniphila*, joka on erikoistunut nimenomaan musiininhajotukseen ja edistää butyraatintuottoa limakalvolla toimimalla yhteistyössä butyraattia tuottavien *Faecalibacterium prausnitzii* ja *Anaerobutyrium hallii* kanssa (10).

Suolistomikrobistolla on keskeinen vaikutus suolen limakalvon rakentumiseen. Bakteerit stimuloivat sisemmän limakerroksen rakentumisen bakteereja läpäisemättömäksi (8,9). Butyraatin oksidatiivisen fosforylaation tuotteena epiteelisolut tuottavat hiilidioksidia ja edelleen bikarbonaattia. Tämä suurentaa pH:ta epiteelin pinnalla, mikä on edellytys musiinimolekyylien rakentumiselle normaaliksi geelimäiseksi verkostoksi (5). Ilman butyraattia tuottavia bakteereja epiteelisolut joutuvat hyödyntämään anaerobista glykolyysiä, jolloin bikarbonaattia ei muodostu ja musiinineritys hidastuu. Sama ilmiö on kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joiden bikarbonaatineritys on estynyt geneettisistä syistä (5). Butyraatin oksidaatio kuluttaa happea ja siten vähentää hapen määrää limakalvolla sekä edistää anaerobisten, butyraattia tuottavien bakteerien elinmahdollisuuksia. Normaalitilanteessa bakteerien ja epiteelisolujen välillä on siis symbioottinen suhde,

Ydinasiat

- ▶ Suolen limakalvo suojaa sekä suolen epiteeliä että muuta elimistöä mikrobeilta ja niiden toksiineilta.
- ▶ Suolistossa elämiseen sopeutuneet mikrobit hyödyntävät limakalvon musiineja ja samalla stimuloivat niiden erityistä ja limakalvon uusiutumista.
- ▶ Suolen limakalvon ja mikrobiston välinen herkkä tasapaino voi häiriintyä, jos ruokavaliolla ei tueta hyödyllistä mikrobiaktiivisuutta.
- ▶ Limakalvon ohentuminen johtaa bakteerien pääsyyn epiteelille, tulehdukseen ja mikrobiantigeenien vapautumiseen verenkiertoon.

jossa molemmat osapuolet hyötyvät. Bakteerien musiininhajotustoiminta limakalvolla ei ole haitallinen ilmiö, vaan tarpeellinen limakalvon uudistumiselle.

Limakalvon vaurioituminen

On arveltu, että suolen limakalvo ohenee puutteellisen kuidunsaannin seurauksena, koska bakteerit joutuvat kuidun sijaan hajottamaan musiineja. Vähäkuituinen ruokavalio johtaa hiirten limakalvon ohenemiseen (11). Näyttää kuitenkin siltä, että tämä johtuu lisääntyneen hajotuksen sijaan puutteellisesta musiinin-erityksestä, sillä bakteerien kuidunhajotuksen seurauksena tuottama butyraatti on keskeinen normaaliin musiinin-eritykseen tarvittava tekijä (5). Puutteellinen kuidunsaanti johtaa mikrobien fermentaation ja lyhytketjuisten rasvahappojen tuoton vähenemiseen, vähentää musiinin-eritystä stimuloivien mikrobien määrää ja lisää tulehdusta aiheuttavien mikrobien suhteellista osuutta suolessa (9,12,13). Myös mikrobilääkkeillä saadaan aikaan limakalvon heikentymistä (14,15). Tämä tukee ajatusta, että limakalvon heikentymisen syy ei ole liiallinen vaan liian vähäinen mikrobiaktiivisuus ja sen seurauksena puutteellinen musiinin-eritys.

Puutteellinen limakalvosuoja päästää mikrobit suolen epiteelille aiheuttamaan tulehdusta (16,17). Tulehdus ja bakteerialtistus saavat pikarisolut erittämään nopeasti kaiken musiininsa, mutta kroonisessa tulehdistilassa pikarisolut kuitenkin ehtyvät ja musiinin-eritys vähenee, mikä entisestään heikentää limakalvoa ja lisää tulehdusta (9). Tulehdus suolistossa ilmeisesti myös häiritsee suoliston normaalia mikrobistoa ja vähentää tulehdusta hillitsevien bakteerien määrää. Tulehdusta aiheuttavat bakteerit, erityisesti gramnegatiiviset enterobakteerit, sietävät tyypillisesti hyvin tulehdistilaa ja näyttävät jopa hyödyntävän tulehduksen aiheuttaman solukuoleman tuottamia aineenvaihduntatuotteita, joten niiden suhteellinen osuus suurenee, mikä aiheuttaa haitallisen noidankehän (18).

Limakalvon yhteyks sairauksiin

Tulehduksellisissa suolistosairauksissa on havaittu muutoksia suolen limakalvon rakenteessa ja läpäisevyydessä sekä bakteeriston koostumuksessa (6,9,16,19). Syysuhteet suolen tulehduksen, bakteeriston ja limakalvon rakenteen välillä eivät ole täysin selvät, mutta ainakin osa muutoksista tapahtuu tulehduksen seurauksena (6,20,21).

Keliakiassa gluteenialtistuksen aiheuttama tulehdus johtaa suolen limakalvon ja epiteelin vaurioitumiseen (22). Heikentynyt epiteelin tiiviys on ilmeisesti ainakin osittain myös sairauden etiologian taustalla, sillä se edistää gluteenin peptidien pääsyä lamina propriaan ja kontaktiin immuunisolujen kanssa (22). On havaittu, että keliakiassa musiinin-eritys on lisääntynyt, mutta limakalvon hydrofobisuus on vähentynyt, mikä saattaa viitata heikentyneeseen suojavaikutukseen (23,24).

Limakalvovaurioiden vaikutukset eivät rajoitu suolistoon, sillä ohentunut limakalvo aiheuttaa suolen epiteelin tiiviiden heikkenemistä ("vuotava suoli"). Ei ole tarkasti tiedossa, millä mekanismilla puutteellinen limakalvo heikentää epiteelisolujen välisiä tiiviitä liitoksia, mutta tulehduksella on ilmeisesti keskeinen osa (6). Suolen tiiviiden heikkeneminen mahdollistaa tulehdusta aiheuttavien mikrobirakenteiden ja

toksiinien siirtymisen soluvälien läpi verenkiertoon. Näistä merkittävimpiä on gramnegatiivisten bakteerien pinta-antigeeni, lipopolysakkariidi (LPS), jonka pääsy verenkiertoon aiheuttaa niin sanotun metabolisen endotoksemian ja lievän tulehdustilan (12).

Endotoksemian aiheuttama TLR4-aktivaatio ja tulehdus saavat aikaan insuliiniresistenssiä, joka on oleellinen tekijä tyypin 2 diabeteksen kehityksessä (12). Tätä tukee ihmisillä tehty havainto siitä, että sisemmän, bakteereja läpäisemättömän limakalvon paksuus on yhteydessä glukoosiaineenvaihduntaan: mitä lähemmäs bakteerit pääsevät suolen epiteeliä eli mitä heikompi limakalvon tiiviys on, sitä suurempi on verengluukoosi- ja HbA_{1c}-pitoisuus (25). Myös ihmisen verenkierron LPS-pitoisuudet korreloivat insuliiniresistenssin kanssa, ja useat kokeelliset ihmistutkimukset ovat osoittaneet, että suolistomikrobisto vaikuttaa insuliiniherkkyyteen (26,27). Tämä selittää myös, miksi tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavien riski sairastua tyypin 2 diabetekseen on merkittävästi suurentunut (28). Insuliiniresistenssin lisäksi endotoksemialla näyttää olevan laaja-alaisia yhteyksiä terveyteen, sillä metabolinen endotoksemia on yleinen havainto monenlaisissa sairauksissa maksasairauksista masennukseen (29).

Ruokavalion ja lääkkeiden vaikutus suoliston limakalvoon

Ruokavalio vaikuttaa merkittävästi suoliston mikrobistoon ja sitä kautta limakalvoon (9). Lihavuus ja sen liitännäissairaudet eivät johdu vain ravinnon energiatihydestä, vaan epäterveellinen, vähäkuituinen ruokavalio vaikuttaa merkittävästi aineenvaihduntaan suoliston limakalvosuojan heikkenemisen kautta (9,12,13). Kokeellisesti on osoitettu, että musiinineritystä stimuloiva bakteeri *Akkermansia muciniphila* parantaa metabolista oireyhtymää sairastavien ihmisten insuliiniherkkyyttä (30). Hiiritutkimuksessa havaitsimme hiljattain, että ravinnon kuitu (oligofruktoosi) parantaa limakalvon kuntoa mikrobistovaikutusten kautta ja vähentää runsasrasvaisen ruokavalion aiheuttamia aineenvaihdunnallisia haittavaikutuksia ja painon lisääntymistä (31). Kuitujen puutteen

lisäksi runsasrasvainen ruoka ja emulgointiaineet näyttävät heikentävän suolen tiiviyyttä ja edistävän LPS:n siirtymistä suolesta verenkiertoon (27,32).

Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeet, metformiini ja semaglutidi, näyttävät toimivan ainakin osittain suolistomuutosten kautta, sillä niillä on samantapaisia vaikutuksia suolistomikrobistoon ja suolen limakalvoon kuin ravintokuiduilla. Metformiini ja semaglutidi edistävät limakalvon kuntoa ja suolen tiiviyyttä ja vähentävät tulehdusta, ilmeisesti ainakin osittain mikrobistovaikutusten kautta (33–36). Metformiini osittain normalisoi tyypin 2 diabetesta sairastavien suolistomikrobiston koostumuksen, ja semaglutidi normalisoi hiirten runsasrasvaisen ruokavalion mikrobistovaikutukset (34,37). Molemmat lisäävät *A. muciniphila* ja vähentävät *Bacteroides fragilis*en suhteellista osuutta suolistossa (34–36). Nimenomaan *B. fragilis* on runsastunut tulehtuneella limakalvolla (19). Metformiini ehkäisee diabetespotilaiden tulehduksellisia suolistosairauksia ja suoliston syöpiä (38,39). Suoliston limakalvon parantavan vaikutuksen vuoksi on ehdotettu, että metformiini saattaisi olla hyödyllinen myös tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa (29,33).

Lääkkeiden mikrobisto- ja limakalvovaikutuksista tiedetään vielä melko vähän, mutta on ilmeistä, että monet niistä vaikuttavat suolistossa (22). Protonipumpun salpaajat ja tulehduskipulääkkeet vaikuttavat suolistomikrobistoon ja heikentävät suolen epiteelin tiiviyyttä (22). Serotoniin takaisinoton estäjät taas näyttävät parantavan suolen tiiviyyttä (40).

Lopuksi

Suolen limakalvon kuntoa on vaikeaa tutkia kajoamattomasti. Verinäytteistä on kuitenkin mahdollista mitata LPS:ää sitovaa proteiinia (LBP), joka näyttäisi olevan melko pätevä suolen tiiviyn mittari (32). On havaittu, että monissa elimistön stressitiloissa, ikäännyttäessä ja raskauden aikana suolen limakalvon kunto heikkenee ja läpäisevyys lisääntyy (29). Eri-tyisesti näissä tilanteissa, mikrobilääkekuurien yhteydessä ja metabolisen oireyhtymän yhteydessä olisi tärkeää kiinnittää erityistä huomiota

ruokavalion kuitupitoisuuteen ja suolistomikrobiston hyvinvointiin. Suolistomikrobistoon ja suoliston tulehdukseen kohdistuvat hoitomuodot, kuten kuituihin perustuva ruokavalihoito, prebiootit, probioottiset bakteerivalmisteet, metformiini ja suoliston tulehdusta vähentävät lääkkeet, sekä postbiootit, kuten lyhytketjuiset rasvahapot ja tietyt sappihapot, saattavat tulevaisuudessa tarjota uusia vaihto-

ehtoja aineenvaihdunnallisten ja tulehduksellisten sairauksien hoidossa ja ehkäisemisessä (27,29,33). ■

KATRI KORPELA, dosentti, FT, apulaisprofessori
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

SIDONNAISUUDET
Katri Korpela: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Wagner CE, Wheeler KM, Ribbeck K. Mucins and their role in shaping the functions of mucus barriers. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2018;34:189–215.
- Hansson GC. Mucins and the microbiome. *Annu Rev Biochem* 2020;89:769–93.
- Gustafsson JK, Ermund A, Ambort D, ym. Bicarbonate and functional CFTR channel are required for proper mucin secretion and link cystic fibrosis with its mucus phenotype. *J Exp Med* 2012;209:1263–72.
- Johansson MEV, Phillipson M, Petersson J, ym. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:15064–9.
- Fang J, Wang H, Zhou Y, ym. Slimy partners: the mucus barrier and gut microbiome in ulcerative colitis. *Exp Mol Med* 2021;53:772–87.
- Kudelka MR, Stowell SR, Cummings RD, ym. Intestinal epithelial glycosylation in homeostasis and gut microbiota interactions in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:597–617.
- Tailford LE, Crost EH, Kavanaugh D, ym. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. *Front Genet* 2015;6:81.
- Etienne-Mesmin L, Chassaing B, Desvaux M, ym. Experimental models to study intestinal microbes–mucus interactions in health and disease. *FEMS Microbiol Rev* 2019;43:457–89.
- Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut* 2020;69:2232–43.
- Belzer C, Chia LW, Aalvink S, ym. Microbial metabolic networks at the mucus layer lead to diet-independent butyrate and vitamin b12 production by intestinal symbionts. *mBio* 2017;8:e00770–17.
- Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, ym. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 2016;167:1339–53.
- Cani PD, Osto M, Geurts L, ym. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012;3:279–88.
- Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, ym. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2023;20:24–37.
- Carlstedt-Duke B, Höverstad T, Lingaas E, ym. Influence of antibiotics on intestinal mucin in healthy subjects. *Eur J Clin Microbiol* 1986;5:634–8.
- Pélissier MA, Vasquez N, Balamurugan R, ym. Metronidazole effects on microbiota and mucus layer thickness in the rat gut. *FEMS Microbiol Ecol* 2010;73:601–10.
- Johansson MEV, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, ym. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014;63:281–91.
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Theissig F, ym. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. *Gut* 2007;56:343–50.
- Anderson CJ, Medina CB, Barron BJ, ym. Microbes exploit death-induced nutrient release by gut epithelial cells. *Nature* 2021;596:262–7.
- Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, ym. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2005;43:3380–9.
- Larsson JMH, Karlsson H, Crespo JG, ym. Altered O-glycosylation profile of MUC2 mucin occurs in active ulcerative colitis and is associated with increased inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2299–307.
- Song X, Ju H, Lasanajak Y, Kudelka MR, ym. Oxidative release of natural glycans for functional glycomics. *Nat Methods* 2016;13:528–34.
- König J, Wells J, Cani PD, ym. Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e196.
- Dotsenko V, Oittinen M, Taavola J, ym. Genome-wide transcriptomic analysis of intestinal mucosa in celiac disease patients on a gluten-free diet and post-gluten challenge. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2021;11:13–32.
- Bertolazzi S, Lanzarotto F, Zanini B, ym. Bio-physical characteristics of gastrointestinal mucosa of celiac patients: comparison with control subjects and effect of gluten free diet. *BMC Gastroenterol* 2011;11:1–8.
- Chassaing B, Raja SM, Lewis JD, ym. Colonic microbiota encroachment correlates with dysglycemia in humans. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;4:205–21.
- Liang H, Hussey SE, Sanchez-Avila A, ym. Effect of lipopolysaccharide on inflammation and insulin action in human muscle. *PLoS One* 2013;8:e63983.
- Tilg H, Zmora N, Adolph TE, ym. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol* 2020;20:40–54.
- Jess T, Jensen BW, Andersson M, ym. Inflammatory bowel diseases increase risk of type 2 diabetes in a nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:881–8.e1.
- de Punder K, Pruimboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front Immunol* 2015;6:223.
- Depommier C, Everard A, Druart C, ym. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med* 2019;25:1096–103.
- Paone P, Suriano F, Jian C, ym. Prebiotic oligofructose protects against high-fat diet-induced obesity by changing the gut microbiota, intestinal mucus production, glycosylation and secretion. *Gut Microbes* 2022;14:2152307.
- Camilleri M, Vella A. What to do about the leaky gut. *Gut* 2022;71:424–35.
- Wanchaitanawong W, Thirungrong N, Chattipakorn SC, ym. Repurposing metformin as a potential treatment for inflammatory bowel disease: evidence from cell to the clinic. *Int Immunopharmacol* 2022;112:109230.
- Duan X, Zhang L, Liao Y, ym. Semaglutide alleviates gut microbiota dysbiosis induced by a high-fat diet. *Eur J Pharmacol* 2024;969:176440.
- Sun L, Xie C, Wang G, ym. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med* 2018;24:1919–29.
- Zhang Q, Hu N. Effects of metformin on the gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:5003–14.
- Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, ym. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 2015;528:262–6.
- Tseng CH. Metformin use is associated with a lower risk of inflammatory bowel disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Crohns Colitis* 2021;15:64–73.
- Ng CAW, Jiang AA, Toh EMS, ym. Metformin and colorectal cancer: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Int J Colorectal Dis* 2020;35:1501–12.
- Eyzaguirre-Velázquez J, González-Toro MP, González-Arancibia C, ym. Sertraline and citalopram actions on gut barrier function. *Dig Dis Sci* 2021;66:3792–802.