

# Czynniki środowiskowe zwiększające ryzyko aktywacji i rozwoju chorób zapalnych jelit

## STRESZCZENIE

Nieswoiste zapalne choroby jelit (NChZJ) to szczególnie kłopotliwe schorzenia mające N olbrzymi wpływ na przewód pokarmowy człowieka, a głównie jelito. Schorzenia te objawiają się przewlekłym niekontrolowanym stanem zapalnym jelit, trudnym do opanowania, przebiegającym z okresami występujących samoistnie zaostrzeń i remisji. W zależności od różnorodności występujących objawów oraz ich umiejscowienia w przewodzie pokarmowym człowieka choroby te mogą występować w różnych postaciach. Najczęściej spotykane to: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Zasadnicza przyczyna aktywacji, jak również późniejszego rozwoju nie jest jasno zdefiniowana, wiadomo jednak że zaburzenia te mają podłoże autoimmunologiczne. Patogeneza NChZJ jest związana z przewlekłym, idiopatycznym, nawracającym stanem zapalnym przewodu pokarmowego. Narażenie na wiele czynników środowiskowych, które częściowo omówiono w poniższej pracy, szczególnie u osób genetycznie predysponowanych do rozwoju tych schorzeń, może aktywować przewlekły proces zapalny jelit.

## WPROWADZENIE

Nieswoiste zapalne choroby jelit (NChZJ) to szczególnie kłopotliwe schorzenia przewodu pokarmowego. Najczęściej spotykane to: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (Tabela 1).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest przewlekłym procesem zapalnym błony śluzowej jelita grubego, głównie okrężnicy i odbytnicy. Etiologia schorzenia nie jest w pełni poznana. Wiadomo, że jest wieloczynnikowa. Zasadnicze znaczenie w patogenezie WZJG mają czynniki genetyczne, immunologiczne jak i środowiskowe. Choroba dotyczy wszystkich grup wiekowych, zarówno dzieci jak i osób starszych, jednak najczęściej jest diagnozowana w przedziale wiekowym 20–40 lat. Objawy chorobowe ulegają nasileniu pod wpływem cytokin prozapalnych, a występujące w tym schorzeniu zmiany mają charakter ciągły. Wśród objawów dominują biegunka z domieszką krwi i śluzu z uczuciem parcia na stolec oraz ból w jamie brzusznej. W zależności od nasilenia procesu zapalnego, w kale może być obecna również ropna wydzielina. Chorobie mogą towarzyszyć stany gorączkowe lub podgorączkowe oraz chudnięcie i ogólne osłabienie. Dominujące objawy są uzależnione od miejsca lokalizacji schorzenia. Mogą być one bardzo uciążliwe i szybko doprowadzić do utraty krwi oraz odwodnienia chorego. Gdy zajęciu procesem zapalnym ulega cała okrężnica, objawy WZJG przybierają charakter uogólniony. Schorzeniu dodatkowo mogą towarzyszyć dolegliwości pozajelitowe, skórne i stawowe.

Z kolei Choroba Leśniowskiego-Crohna może obejmować cały przewód pokarmowy, począwszy od jamy ustnej aż do odbytu. W odróżnieniu od WZJG, występujące tutaj zmiany mają charakter odcinkowy. Ten typ schorzenia najczęściej lokalizuje się w dolnej części przewodu pokarmowego, a zmiany w górnym segmencie rozpoznaje się jedynie w około 3% diagnozowanych przypadków. Poposiłkowy ból i uczucie pełności w jamie brzusznej, często zlokalizowany w okolicy prawego dołu biodrowego, wodno-śluzowa biegunka, wzdęcia, kolki, przelewanie treści jelitowej, zmiany około odbytnicze oraz aftowe zapalenie jamy ustnej są najczęściej zgłaszanymi objawami ChLC. Schorzenie to dotyka głównie ludzi młodych oraz w trzeciej i czwartej dekadzie życia. Zaburzenie homeostazy całego organizmu przez toczący się proces chorobowy jelit może wpłynąć dodatkowo na rozwój schorzeń sercowo-naczyniowych, neurologicznych, układu oddechowego lub wywołać stan zapalny stawów.

Etiologia nieswoistych zapalnych chorób jelit nie jest całkowicie zrozumiała. Wiadomo, że rozwijają się one częściej u osób z genetycznymi uwarunkowaniami, pod wpływem różnych czynników: środowiskowych, wirusowych lub bakteryjnych. Wykazano wzajemny związek między tymi czynnikami, a od-

mgr inż. Jerzy Mrowicki\*,

dr n. med. Małgorzata Mrowicka,

prof. dr hab. n. med. Ireneusz Majsterek

Zakład Chemii i Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Narutowicza 60, Łódź 90-136

[https://doi.org/10.18388/pb.2020\\_318](https://doi.org/10.18388/pb.2020_318)

✉ autor korespondujący: jerzy.mrowicki@umed.lodz.pl

**Słowa kluczowe:** choroby zapalne jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, czynniki środowiskowe, komórki nabłonkowe jelit

**Wykaz stosowanych skrótów:** ChLC – choroba Leśniowskiego-Crohna; CMC – karboksymetyloceluloza (syn. Carmellosum); CRP – białko C-Reaktywne (ang. *C Reactive Protein*); DSS – siarczan dekstranu sodu; ESR – wskaźnik opadania erytrocytów (ang. *erythrocyte sedimentation rate*); IESC – komórki nabłonkowe jelit (ang. *intestinal epithelial cells*); NCS – niekaloryczne substancje słodzące; NChZJ – nieswoiste zapalne choroby jelit; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; OCP – dosutne środki antykonceptyjne (ang. *oral contraceptive pills*); P80 – polisorbit 80 (ang. *polysorbate 80*); PM – cząstki stałe (ang. *particulate matter*); PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. *polyunsaturated fatty acids*); ROS – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); SRB – bakterie redukujące siarczynę (ang. *sulphate-reducing bacteria*); TNF $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor- $\alpha$* ); UHT – bardzo wysoka temperatura (ang. *ultra high temperature*); VDR – receptor witaminy D (ang. *vitamin D receptor*); WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Praca ta została wsparta grantem nr. 2016/23/B/NZ5/02630 z Polskiego Narodowego Centrum Nauki.

Tabela 1. Różnicowanie i objawy NChZJ

ChLC	WZJG
Choroba może zaatakować każdy odcinek przewodu pokarmowego od jamy ustnej do odbytu, najczęściej dotyczy jelita krętego (końcowy odcinek jelita cienkiego) lub początkowej części jelita grubego, zmiany zapalne mają charakter odcinkowy.	Proces zapalny dotyczy głównie okrężnicy i odbytnicy, wyniszcza on głównie wewnętrzną część błony śluzowej nie przedostając się na zewnątrz jelita, występujące zmiany chorobowe mają formę ciągłą.
Uczucie pełności w jamie brzusznej oraz ból w trakcie lub po posiłku z częstą lokalizacją w okolicach prawego dołu biodrowego. Występujące objawy są uzależnione od miejsca lokalizacji zmian i ich rozległości, mogą różnić się intensywnością od łagodnych aż do ciężkich. Trwający przewlekły proces zapalny może doprowadzić do wystąpienia niedrożności jelit.	Początkowo dolegliwości bólowe o charakterze rozlanym potęgowane wzdęciami lub zlokalizowane z lewej strony nadbrzusza, często ustępujące po wypróżnieniu. Przewlekły stan zapalny o różnym stopniu nasilenia, 10-20% przypadków ma przebieg ciężki z powikłaniami jelitowymi oraz pozajelitowymi.
Przelewanie treści jelitowej, nudności, wymioty, wzdęcia, kolki, biegunka wodno-śluzowa, z możliwą obecnością krwi, a dodatkowo zmiany w okolicach odbytu: szczeliny, ropnie, przetoki.	Ból w jamie brzusznej połączony z parciem na stolec, biegunka śluzowa z domieszką niemal zawsze świeżej krwi i/lub ropy, możliwe stolce bezkałowe. Często występuje niedokrwistość, przewlekłe zmęczenie, osłabienie, wymioty, obniżona odporność gorączka lub stany podgorączkowe. Podczas remisji u części chorych możliwe zaparcia.
U chorych skutkiem złego wchłaniania i biegunek może występować znaczna utrata wagi, braki mikro- i makroelementów z pożywienia, anemia, niedobór minerałów, witamin, utrata elektrolitów.	Utrata łaknienia, chudnięcie i niedożywienie rzadsze niż w ChLC. Na skutek dużej dobowej liczby wypróżnień często przekraczającej 20 może wystąpić odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe.
Schorzeniu mogą towarzyszyć zmiany aftowe w jamie ustnej, stawowe, skórne, zapalnie spojówek, lęk, depresja.	Mogą współistnieć dolegliwości pozajelitowe, skórne, stawowe, stres.

powiedzią immunologiczną organizmu. Patogeneza tych schorzeń jest wieloczynnikowa, mogą być one zainicjowane działaniem bakterii, antygenów lub alergenów pokarmowych. Proces zapalny może zapoczątkować działanie białek roślinnych lub sztucznych dodatków do żywności, takich jak barwniki syntetyczne, substancje słodzące, konserwanty, a nawet obecność substancji chemicznych zawartych w napojach typu coca-cola lub gumie do żucia. Wśród innych czynników możemy wyróżnić gluten zawarty w zbożach, mleku UHT oraz drożdże. Obserwowano zależność między wykluczeniem z diety tych czynników, a wydłużeniem okresów remisji w ChLC. Bakteryjna flora jelitowa jest bardzo wrażliwa na nieodpowiednią dietę bogatą w wysoko przetworzoną żywność, dodatkowo obfitującą w związki chemiczne oraz inne sztuczne dodatki w niej zawarte [1]. Naukowcy przeprowadzili badania kwestionujące identyfikację możliwych czynników środowiskowych, podczas których zaobserwowano zwiększoną zapadalność na NChZJ głównie wśród młodzieży [2]. Młodzi ludzie zwykle wykazują większą tendencję do spożywania przetworzonej żywności, a ich dieta często obfituje w wysokokaloryczne produkty typu fast food, co może częściowo tłumaczyć rosnącą liczbę przypadków w tej grupie wiekowej. Badania dotyczące oceny wpływu narażenia na środowiskowe czynniki ryzyka obejmujące 5 różnych grup środowiskowych potwierdziły ścisły ich związek z powstawaniem omawianych schorzeń u dzieci. Potwierdza to również wzrost zachorowalności w krajach wysoko rozwiniętych [3]. Ponadto, do zaostrzenia objawów przyczyniało się palenie papierosów lub bierne narażenie na dym tytoniowy oraz niskie poziomy witaminy D. Zaburzenia snu były częstym objawem

zgłaszanym przez pacjentów z NChZJ [4]. Ryzyko zachorowania dodatkowo rosło u osób obciążonych genetycznie u których nieodpowiednie nawyki żywieniowe w dużej mierze decydowały o szybkim rozwoju schorzenia.

Ze względu na dowiedzione duże znaczenie diety w rozwoju nieswoistych zapalnych chorób jelit oraz wyjątkową uciążliwość występujących objawów, znacznie pogarszających komfort życia pacjenta, w niniejszej pracy podjęto próbę podsumowania znanych czynników środowiskowych mogących wpływać na aktywację omawianych postaci NChZJ. Temat jest istotny także ze względu na stale rosnącą liczbą zachorowań na całym świecie.

#### WPLYW DIETY I SKŁADNIKÓW ŻYWNOŚCI NA ROZWÓJ NIESWOISTYCH ZAPALNYCH CHOROÓB JELIT

Zwiększona częstość występowania nieswoistych zapalnych chorób jelit koreluje się z powszechną westernizacją diety: wysokim spożyciem białka, czerwonego mięsa, tłuszczu oraz cukru, przy jednoczesnej niskiej obecności błonnika pokarmowego pochodzącego z owoców i warzyw. Wykazano, że rodzaj spożywanego pokarmu przyczynia się do zmian w mikrobiomie jelitowym, który może oddziaływać prozapalnie i poprzedzać rozwój NChZJ, szczególnie u osób podatnych [5]. Codzienne spożycie nadmiernej ilości cukru przy niewielkiej ilości błonnika pokarmowego łączono z częstym występowaniem NChZJ [6-9]. Wszędzieobecny niezdrowy tłuszcz znajduje się m.in. w produktach typu fast food i twardych margarynach oraz produktach wytworzonych z ich udziałem. Utwardzone tłuszcze za-

wierają wysoce toksyczne izomery trans, powstające podczas uwodornienia olejów roślinnych, które mogą znacznie zwiększać ryzyko także innych chorób. Izomery trans są przyczyną nadwagi oraz znajdują się na czele czynników zwiększających ryzyko choroby niedokrwiennej serca w znacznie większym stopniu niż tłuszcze nasycone. Wykazano, że nasycone kwasy tłuszczowe odgrywają istotną rolę w zapaleniu poprzez modulowanie mikrobiomu jelitowego i receptorów błonowych w makrofagach [10-11]. Wyniki badań wskazują, że wysokie spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-6 (ang. *polyunsaturated fatty acids*, PUFA) i kwasu arachidonowego przy jednoczesnym niskim spożyciu wielonienasyconych n-3 PUFA zwiększało ryzyko zapadalności na NChZJ. Zaobserwowano także związek między stosowaniem dużych ilości wszystkich tłuszczów a zwiększoną wykrywalnością ChLC i WZJG [12]. Okazało się, że prostaglandyny i leukotrieny powstałe z kwasu arachidonowego uczestniczą w reakcjach zapalnych. W innych badaniach, które potwierdziły znaczenie opisanych czynników ryzyka, obserwowano dodatkowo dodatnią zależność między nadmiernym spożyciem kwasu linolowego a NChZJ.

#### ODMIENNA ROLA BŁONNIKA W CHLC I WZJG

Rolę ochronną w przypadku podatności na NChZJ przypisano wysokiemu spożyciu błonnika rozpuszczalnego z owoców cytrusowych i warzyw. Błonnik pokarmowy w diecie pełni rolę prebiotyku, ma on fundamentalne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania układu pokarmowego, chroni ludzkie ciało przed rozwojem raka jelita grubego, przyczyniając się do zmniejszenia stanu zapalnego. Badania wykazały, że przyjmowanie błonnika wiązało się z wolniejszym postępowaniem ChLC, ale nie wpływało na WZJG [13]. Podczas zaostrzenia choroby zalecano ograniczenie spożycia błonnika, a w trakcie remisji chorzy powinni również unikać alkoholu oraz związków siarki obecnych w wielu produktach spożywczych [14]. Błonnik jest fermentowany przez szczepy *Bifidobacteria* obecne w jelitach, na skutek czego powstają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, będące ważnym źródłem energii dla komórek błony śluzowej jelita [15]. Błonnik występuje w postaci rozpuszczalnej i nierozpuszczalnej w wodzie. Frakcja nierozpuszczalna podczas wykonywania funkcji mechanicznej w przewodzie pokarmowym może wywierać drażniący wpływ na ścianę jelita nasilając objawy zapalenia. W warunkach prawidłowych frakcja ta stymuluje perystaltykę, a tym samym skraca czas tranzytu jelitowego. Błonnik rozpuszczalny tworzą głównie pektyny i gumy, a ich źródłem mogą być poddane obróbce cieplnej celem ułatwienia trawienia owoce i warzywa. Po uwodnieniu powstały w jelitach żel, znacznie poprawia funkcjonowanie przewodu pokarmowego, obniżając jednocześnie poziom cukru i cholesterolu we krwi. Frakcja ta ma olbrzymie znaczenie dla bakterii tworzących mikroflorę jelitową, sprzyjając namnażaniu korzystnej flory przez co wpływa na różnicowanie i proliferację komórek nabłonkowych jelit [16]. W badaniach wykazano, że niedobory mąsłanu, wywołane pośrednio brakiem rozpuszczalnego błonnika, mogą przyczyniać się do uszkodzenia błony śluzowej jelit, a tym samym łatwiejszego przenikania toksycznych związków do organizmu, które z kolei mogą indukować przewlekły proces zapalny w jelitach [17]. Rozpuszczalne

włókno spełnia wiele ważnych zadań, jest pokarmem dla bakterii zamieszkujących jelito grube, a pod wpływem wydzielanych przez nie enzymów rozkłada się. Nie powoduje podrażnienia mechanicznego jego ścian, a jedynie przechodzi przez jelito spowalniając jelitowy transport i zmiękczając stolec. Dodatkowo, wydłużony okres obecności składników odżywczych dostarczanych z pokarmami bogatymi w błonnik rozpuszczalny i potas ma pozytywny wpływ na leczenie biegunki, często występującej w przebiegu omawianych schorzeń. Ten rodzaj błonnika zwiększa też objętość wydalanych odchodów, rozpuszczając się i pęczniąc w świetle jelita pod wpływem wchłoniętej wody. Ponadto, włókno to ma zdolność wiązania kwasów żółciowych, zmniejsza wchłanianie tłuszczu, a także ma zdolność usuwania związków rakotwórczych z jelita oraz toksycznych jonów metali ciężkich, zapobiegając w ten sposób ich wchłanianiu do krwi lub limfy.

#### ROLA MLEKA I JEGO PRZETWORÓW W NChZJ

W badaniach prowadzonych w kierunku roli mleka w diecie wykazano, że zaburza ono równowagę bakterii jelitowych. Szczególnie mleko poddane obróbce w bardzo wysokiej temperaturze (ang. *ultra high temperature*, UHT) jest pozbawione flory bakteryjnej, co sprzyja rozwojowi patologicznej mikroflory w przewodzie pokarmowym. Enzym laktaza jest wytwarzany w jelicie cienkim tylko części ludzi, u pozostałych osób jego produkcja zanika już w dzieciństwie. Dodatkowo, u pacjentów z NChZJ z powodu uszkodzenia jelit i ich nadmiernej przepuszczalności może rozwinąć się nietolerancja laktozy, objawiająca się wzdęciami i biegunką. U znacznej części osób z tymi chorobami obserwowano ostre objawy po spożyciu produktów mlecznych, a badania potwierdziły ich silny związek z nasileniem choroby [18].

#### OCHRONNA ROLA WITAMINY D

Witamina D pełni istotną funkcję w procesie wchłaniania wapnia do kości, a także jest ważnym czynnikiem dla prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego. Ze względu na małą liczbę słonecznych dni w roku, a także poprzez stosowanie filtrów przeciwsłonecznych w lecie, niedobory witaminy D u ludzi są nagminne. W grupie chorych na NChZJ bardzo często występują jej braki oraz obniżona ekspresja receptora witaminy D (ang. *vitamin D receptor*, VDR). Prowadzone badania u osób z omawianymi chorobami pochodzącymi z południowo-wschodnich i zachodnich rejonów Norwegii wykazały, że niedobór witaminy D był u nich bardzo powszechny, a u pacjentów dotkniętych ChLC przejawiało się to częstszymi atakami i wyższą aktywnością zapalną tego schorzenia [19]. Wykazano, że witamina D wpływa na ekspresję genu *NOD2*, a jej brak powoduje upośledzenie integralności nabłonka jelit, co przekłada się na większy stan zapalny [20]. Nadmierna apoptoza komórek nabłonkowych jelit (ang. *intestinal epithelial cells*, IECs) może być częściowo odpowiedzialna za stan zapalny i późniejszy rozwój schorzenia. Badania wykazały, że witamina D blokuje rozwój zapalenia jelita grubego poprzez hamowanie apoptozy IECs [21]. W tkankach pobranych podczas biopsji z jelit chorych obserwowano, że wraz ze wzrostem penetracji komórek odpornościowych oraz zwiększonym poziomem czynnika martwicy nowotworów

$\alpha$  (ang. tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) i mikro RNA miR-346 następowało zmniejszenie ilości naskórkowego receptora VDR. Również w eksperymentalnie indukowanym modelu zapalenia mysiego jelita grubego, ekspresja VDR zmniejszała się wraz z postępem procesu zapalnego i była odwrotnie skorelowana z indukcją TNF- $\alpha$  i miR-346 w błonie śluzowej jelita. Wykazano, że podczas zapalenia błony śluzowej TNF- $\alpha$  indukuje podwyższoną ekspresję miR-346, co prowadzi do zmian naskórkowego VDR. Z kolei zmniejszenie ilości śluzówkowego receptora VDR wpływa na pogorszenie integralności bariery nabłonkowej błony śluzowej i nasilenie procesu zapalnego jelita grubego [22]. Suplementacja witaminy D miała korzystny wpływ na zmniejszenie objawów chorobowych pacjentów z WZJG, obserwowano zmniejszenie tempa sedymentacji erytrocytów (ang. *erythrocyte sedimentation rate*, ESR) oraz markera stanów zapalnych i reumatologicznych (ang. *C Reactive Protein*, CRP), a także zwiększenie poziomu ekspresji genu katelicydyny LL37 [23].

#### ZNACZENIE DIETY ELIMINACYJNEJ I ŻYWIENIA DOJELITOWEGO

Najnowsze badania wykazały, że wyłączone żywienie dojelitowe pozostaje najskuteczniejszą metodą wywołania remisji w aktywnej chorobie Crohna. Badania pokazują, że może być ono skuteczne nawet w zamykaniu przetok jelitowo-skrónnych w ciężkiej postaci ChLC [24]. Ponadto wykazano zależność między modyfikacją diety polegającą na kilkutygodniowej fazie eliminacji niektórych pokarmów, po której następowała faza podtrzymująca, a poprawą jakości życia związaną z większą częstością remisji w NChZJ. Dieta ma istotne znaczenie dla aktywacji omawianych schorzeń, ale pełni też istotną rolę w rozwoju zapalenia podczas trwania choroby. Modyfikacja diety może poprawić biochemiczne markery stanu zapalnego oraz indukować gojenie błony śluzowej [24]. Badania wskazują, że częściowe żywienie dojelitowe uzupełnione dietami eliminującymi może działać korzystnie w leczeniu zarówno WZJG jak i ChLC. Stosowana dieta eliminująca zboża, cukier, produkty mleczne u chorych dzieci znacznie poprawia biomarkery laboratoryjne i ich wyniki kliniczne [25-27]. Inna strategia polega na rezygnacji z pokarmów działających jako antygeny, mogących powodować dysbiozę w przewodzie pokarmowym i zapoczątkować zapalenie błony śluzowej [28]. Stopniowe

wykluczenie roślin strączkowych, nabiału, jaj, nasion, orzechów, olejów rafinowanych i produktów zawierających sztuczne dodatki oraz używek takich jak kawa czy alkohol, może przekładać się na powolną poprawę stanu zdrowia. Korzystne efekty przynosiło zastąpienie wymienionych produktów przez świeżo sporządzone pokarmy o wysokiej wartości odżywczej, spożycie probiotyków i żywności fermentowanej, przy jednoczesnej aktywności fizycznej, eliminacji stresu oraz odpowiedniej długości snu [29]. Ze względu na to że, ogólnoustrojowe zapalenie powoduje wzrost zapotrzebowania na białko, celem uzupełnienia niedoborów zaleca się m.in. przygotowywanie zup na bazie bulionu kostnego. Dieta wykluczająca przy ChLC eliminuje produkty, które mogą zmienić funkcję bariery powodującej dysbiozę oraz mogą wpłynąć na czynniki bakteryjne i wirusowe, umożliwiając translokację bakteryjną, przemieszczanie bakterii przez nabłonek śluzówki jelita do krążenia wrotnego. Zapalne produkty mogące zmienić przepuszczalność jelitową, które zaleca się wyeliminować z diety to pszenica, nabiał, emulgatory, maltodekstryny, karageniny i siarczyny [24]. Stosowanie proponowanych diet u chorych może zwiększać niedobory mikrośladków odżywczych, dlatego nie może trwać zbyt długo. Dieta powinna być przygotowana indywidualnie dla pacjenta przez dietetyka, musi być bogata w składniki odżywcze pochodzące ze świeżej, nie przetworzonej żywności, uwzględniając uzupełnienie ewentualnych braków. Produkty zalecane i niezalecane przy NChZJ przedstawia Tabela 2.

#### NIEDOBORY ŻYWIENIOWE A NCHZJ

Wykazano że, niedobory niektórych mikroelementów mogą wpływać na przebieg nieswoistych zapalnych chorób jelit, zwiększając występowanie powikłań pogorszających jakość życia pacjentów [30]. Niedobory mogą być efektem niewystarczającego spożycia składników odżywczych ze względu na wykluczenia różnych grup żywności, jak również upośledzonego przyswajania. U osób z NChZJ niedobory mikroelementów dotyczą najczęściej żelaza, witamin D i B12 oraz cynku, który zwiększa zapalenie jelit poprzez aktywację makrofagów [31]. Niedobory witaminy A, potasu, wapnia, miedzi, seleniu i kwasu foliowego są rzadziej spotykane. Osoby z ChLC, jak również z celiakią, a także z wrzodem żołądka lub dwunastnicy, są szczególnie narażone na hipokalcemię. Pojawia się ona wówczas gdy wapń

Tabela 2. Zalecenia dietetyczne w NChZJ

Produkty zalecane	Produkty niezalecane
<ul style="list-style-type: none"> <li>Produkty bogate w błonnik rozpuszczalny zmniejszający stan zapalny jelit, pochodzący z lepiej trawionych gotowanych owoców i warzyw stanowiący źródło energii dla bakterii jelitowych (gotowane warzywa, musy owocowe)</li> <li>Świeżo sporządzone pokarmy o wysokiej wartości odżywczej</li> <li>Żywność fermentowana, probiotyki (kiszona kapusta)</li> <li>Zupy na bazie wywaru kostnego, chudy drób (mięso indycze), ryby</li> <li>Suplementacja witaminy D3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produkty zawierające błonnik nierozpuszczalny mogący podrażniać ścianę jelita (zboża z pełnego przemiału, rośliny oleiste – nasiona i orzechy, rośliny strączkowe)</li> <li>Gluten zawarty w zbożach (pszenica, jęczmień, owies, orkisz)</li> <li>Drożdże</li> <li>Mleko i wszystkie produkty z mleka zwierzęcego</li> <li>Czerwone mięso</li> <li>Produkty smażone na głębokim tłuszczu Tłuszcze uwodornione (żywność wysokoprzetworzona typu fast-food), tłuszcze nasycone, rafinowane oleje roślinne oraz wszystkie produkty wytworzone z ich udziałem</li> <li>Cukier rafinowany i sztuczne substancje słodzące</li> <li>Żywność wytworzona z udziałem emulgatorów</li> <li>Białka roślinne i syntetyczne barwniki, substancje konserwujące zawarte w żywności (siarczyny)</li> <li>Ostre przyprawy</li> <li>Używki: alkohol, kawa</li> </ul>

jest źle wchłaniany z przewodu pokarmowego. Choroby dwunastnicy i dalszej części jelita cienkiego mogą znacznie zmniejszyć jego wchłanianie, ponieważ odbywa się ono właśnie w tych częściach układu pokarmowego. Wśród innych przyczyn hipokalcemii wymienia się niedobory witaminy D i magnezu, diagnozowane z dużą częstością u osób z NChZJ. Zaleca się możliwie najszybsze uzupełnienie istniejących u pacjenta braków, ponieważ w ich wyniku mogą występować efekty uboczne: zmiany neurologiczne, opóźniony wzrost, niedokrwistość, skurcze mięśni i zmęczenie. Badania prowadzone wśród dzieci ze schorzeniami jelit wykazały nieprawidłowości w poziomach pierwiastków śladowych, które mogą wynikać z ich niewystarczającego spożycia, ale również z powodu zwiększonych strat wynikających z upośledzonego wchłaniania jelitowego związanego z toczącym się procesem zapalnym. Proces ten może przebiegać w wyniku zmniejszenia wymiatania wolnych rodników przez niedobór cynku i seleny, dlatego zaleca się uzupełnienie tych pierwiastków śladowych [32].

## ROLA DODATKOWYCH SUBSTANCJI ZAWARTYCH W ŻYWNOSCI

### Znaczenie dwutlenku siarki i żelaza

Dwutlenek siarki to medium szeroko stosowane do konserwowania, między innymi suszonych owoców, moszczu, pulpy owocowej, chrzanu oraz niektórych soków warzywnych i owocowych jak również lodów. Siarczyny są obecne we wszystkich winach owocowych. Wykazano, że dwutlenek siarki jest szkodliwy nie tylko dla układu oddechowego, ale także dla żołądka i jelit ssaków [33]. Spożycie żywności o wysokiej zawartości siarki, takich jak pirosiarczyny, dwutlenek siarki, przyczynia się do szybkiego rozwoju bakterii redukujących siarczyny (ang. *sulphate-reducing bacteria*, SRB). Bakterie SRB znaleziono w 98% próbek kału pochodzącego od pacjentów z WZJG. Namnażanie SRB następuje również po spożyciu wysokoprzetworzonej żywności z użyciem emulgatorów, sztucznych barwników oraz konserwantów. Wynika to także z obecności w jelicie mucynowo-siarkowego cukru wielosiarkowego. Podczas wzrostu tych bakterii siarka jest wykorzystywana do tworzenia mostków w śluzie jelitowym. Merkaptoidy powstałe podczas redukcji siarczynów wraz z siarczkami wpływają na utlenianie kwasów tłuszczowych w kolonocytach. Wytwarzany w tym czasie n-maślan pełni funkcję ochronną komórek nabłonkowych przed działaniem szkodliwych czynników. Wykazano że, bakterie redukujące siarczyny biorą udział w etiologii WZJG, przyczyniając się do powstania nieprawidłowego śluzu jelitowego poprzez wytwarzanie wysoce toksycznego siarkowodoru, który uszkadza nabłonek jelitowy [1].

Kolejnym mediatorem prooksydacyjnym wpływającym na zapalenie jelit i mechanizmy stresu komórkowego jest żelazo [34]. Wpływ wysokiego poziomu hemu na skład mikrobiomu jest znaczący szczególnie w przewlekłym zapaleniu, jakie występuje w przebiegu NChZJ. Przyczynia się on do powstania dysbiozy jelitowej. W badaniach na myszach wykazano, że zmiany w mikroflorze jelitowej wywołane przez hem były podobne do sztucznie indukowanych siarczanem dekstranu sodu (DSS), obserwowano również zmniejszenie poziomu maślanu w kale na skutek wzrostu ilości hemu w pożywieniu [35].

### Działanie sztucznych substancji słodzących

Niskokaloryczną substancją poprawiającą smak i zapach produktów wykorzystywaną do słodzenia napojów, ciast jak również gum do żucia jest sacharyna. W badaniach wykazano jej hamujące działanie na wzrost komensalnych bakterii jelitowych, jak też jej związek ze wzrostem ryzyka rozwoju nowotworów różnego typu. Sacharyna może mieć działanie prozapalne, wskazywana jest kluczowym czynnikiem dla aktywacji i rozwoju NChZJ. Przyczynia się ona do powstawania zaburzeń w inaktywacji proteaz trawiennych, wpływa na trawienie warstwy śluzowej i przelamuje barierę jelitową. Sukraloza ma podobny mechanizm działania [36]. Zaobserwowano też, że spożycie niekalorycznych substancji słodzących (NCS): ksylitolu, erytrytolu, sukralozy, aspartamu, acesulfamu K i sacharyny może modyfikować skład mikroflory oraz zwiększać wydzielanie hormonów żołądkowo-jelitowych, które regulują ruchliwość jelit [37]. Potencjalny wpływ sztucznych substancji słodzących na rozwój WZJG i ChLC potwierdzono również w innych badaniach [38].

### Szkodliwy wpływ zastosowanych emulgatorów

Rosnącą zapadalność na ChLC wiąże się z użyciem emulgatorów w żywności i napojach. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że emulgatory takie jak karagenina i karboksymetyloceluloza, powodują owrzodzenie jelit o cechach histopatologicznych podobnych do rozpoznawanych w NChZJ. Poprzez przelamanie bariery nabłonkowej i zakłócenie wrodzonej odpowiedzi błony śluzowej na mikroorganizmy oraz stymulowanie cytokin prozapalnych, emulgatory te mogą wpływać na rozwój NChZJ [39]. Inni badacze potwierdzają, że syntetyczne emulgatory dietetyczne zawarte w produktach spożywczych takie jak karboksymetyloceluloza (CMC) i polisorbát 80 (P80) powodują zaburzenia zapalne zmieniając jednocześnie skład mikroflory jelitowej. Wykazano że, dysbioza wynikająca z ich działania może być czynnikiem decydującym o rozwoju raka okrężnicy [40]. Związek między stosowaniem emulgatorów w przetworzonej żywności, a wzrostem ryzyka NChZJ w modelu zwierzęcym potwierdzają też inne badania [41]. Stan zapalny wywołany działaniem P80 i CMC jest związany z erozją warstwy śluzowej na skutek zmian w mikroflorze w kierunku bakterii prozapalnych. Wpływa on na zmniejszenie poziomu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych oraz wzrost poziomu w kale lipopolisacharydu i flageliny. Podobnie karagenina może wywoływać stan zapalny jelita grubego poprzez zmniejszoną liczebność bakterii przeciwzapalnych, agregację monocytów i ekspresję czynnika martwicy nowotworów TNF- $\alpha$  [42]. Zakłada się, że defekty bariery śluzówkowej u pacjentów z chorobami jelit występują również na skutek stosowania detergentów w gospodarstwach domowych [43]. Emulgatory wpływają na uszkodzenia ochronnej błony śluzowej jelit, przyczyniając się do powstania ich stanu zapalnego poprzez bezpośredni kontakt bakterii z nabłonkiem jelitowym. Zmieniony skład mikroflory w kierunku powstawania bakterii o właściwościach prozapalnych, przyspiesza rozpad warstwy ochronnej śluzu pogłębiając drażnienie jelit co przekłada się na nieprawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego. Emulgatory te oprócz

przetworzonej żywności są również szeroko stosowane przy produkcji części leków.

## WPŁYW STOSOWANYCH LEKÓW NA ROZWÓJ NIESWOISTYCH ZAPALNYCH CHOROÓB JELIT

W prowadzonych w tym kierunku badaniach potwierdzono zależność między narażeniem na antybiotyki w dzieciństwie, które zakłócały prawidłową tolerancję mikroflory jelitowej, a późniejszym rozwojem NChZJ [44]. Większe ryzyko tych schorzeń wiązało się także ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz dostępnych środków antykoncepcyjnych (ang. *oral contraceptive pills*, OCP), na skutek naruszenia bariery jelitowej przez antygeny i zmiany w mikroflorze [45-46]. Wykazano że, stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiązało się z ryzykiem ChLC, jednak związek z WZJG dotyczył tylko kobiet z historią palenia papierosów [47]. Zależność tę potwierdzają również inne badania [48-49].

## ROLA PALENIA PAPIEROSÓW ORAZ STRESU PSYCHICZNEGO

Ryzyko zachorowania na NChZJ może znacznie wzrosnąć wskutek narażenia wszystkich członków rodziny na podobne zagrożenia [50]. Jednym z nich może być palenie papierosów lub bierna codzienna ekspozycja na dym tytoniowy. Przeprowadzone badania kohortowe wykazały zwiększone ryzyko ChLC u palaczy i osób które rzuciły palenie. Ryzyko WZJG rosło w ciągu 2-5 lat od zakończenia uzależnienia [51]. Palenie jest czynnikiem ochronnym dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, ale ryzyka dla choroby Leśniowskiego-Crohna. Stąd zaprzestanie palenia jest podstawową strategią terapeutyczną dla pacjentów z ChLC [52-53]. Wykazano, że narażenie na dym papierosowy przez dzieci często wiązało się z koniecznością późniejszego przeprowadzenia operacji w ChLC, ryzyko operacji zmniejszało karmienie piersią w dzieciństwie [54].

Wykazano że, stres psychiczny wpływa na zaburzenie homeostazy jelitowej poprzez zmianę działania osi mózgowo-jelitowej i może mieć krótko- lub długoterminowy wpływ na funkcje układu trawiennego, u chorych może wywołać nawrót lub zaostrzenie objawów NChZJ [55]. Współistnienie otyłości jest dodatkowo związane z większym odczuwaniem bólu, zmęczenia oraz depresją i lękiem [56].

## WPŁYW ZANIECZYSZCZENIA POWIETRZA I OBECNOŚCI METALI CIĘŻKICH NA MIKROBIOM JELITOWY

Kolejnym czynnikiem środowiskowym wpływającym na wzrost ryzyka zachorowania na NChZJ jest zanieczyszczone powietrze [57]. Ma ono bezpośredni wpływ na komórki nabłonkowe jelit, pojawienie się ogólnoustrojowego stanu zapalnego i aktywację układu odpornościowego. Wpływ tych zanieczyszczeń na jelito występuje podczas oczyszczania limfatycznego śluzowo-rzęskowego (ang. *particulate matter*, PM), a ich źródłem może być również żywność i woda. Na skutek tego dochodzi do zmian w składzie mikroflory jelitowej [58]. Cząstki stałe lub inne składniki obecne w powietrzu mogą przyczyniać się do obrony śluzówkowej

gospodarza i wywoływać reakcje immunologiczne [59]. Wykazano, że stałe cząstki wprowadzone z pożywienia mogą wyzwać i przyspieszać rozwój NChZJ, szczególnie u osób z predyspozycją. Ich penetracja może wystąpić w wyniku połączenia kilku czynników, w tym zwiększonej przepuszczalności jelit, klirensu, zmniejszonej ruchliwości okrężnicy oraz zmienionej funkcji metabolicznej i składu mikroflory jelitowej [60]. Podczas wdychania zanieczyszczeń gazowych jelita są narażone na zanieczyszczone powietrze. W trakcie prowadzonych badań zaobserwowano, że młodzi ludzie mieszkający na obszarach o wysokim stężeniu dwutlenku siarki wykazywali zwiększoną tendencję do rozwoju WZJG, a mieszkańcy obszarów o wysokim poziomie dwutlenku azotu byli bardziej narażeni na rozwój ChLC. Metale ciężkie są również związkami środowiskowymi, które mogą przyczyniać się do rozwoju NChZJ. Ze względu na zanieczyszczenie środowiska są one szeroko obecne w wielu produktach spożywczych. Największe ich nagromadzenie znajduje się w owocach morza, rybach, ryżu oraz surowcach warzywnych tj. sałaty, rzodkiewki, buraki, szpinak, pietruszka, marchew. Obecność metali ciężkich wiąże się z szerokim zakresem efektów toksycznych, w tym rakotwórczości, stresu oksydacyjnego, uszkodzenia DNA oraz wpływu na układ odpornościowy. Zatopiona rtęć powoduje różne zaburzenia w jelitach. Może występować ból brzucha, wrzody i krwawa biegunka [61]. Wykazano, że narażenie na metale ciężkie może prowadzić do dysbiozy mikroflory jelitowej [62]. Zaobserwowano, że długotrwałe narażenie na środowisko zanieczyszczone metalami ciężkimi powodowało statystycznie istotną różnicę w składzie mikroflory jelitowej, zarówno na poziomie rodzaju, jak i ilości bakterii. U zwierząt w obszarze zanieczyszczonym metalami ciężkimi zaobserwowano dużą liczbę *Parabacteroides*, *Rikenella* i chorobotwórczego *Desulfovibrio*, *Bilophila*. Zmiana dominujących gatunków bakterii dotyczyła zmniejszenia liczby i różnorodności szeregu ochronnych beztlenowców komensalnych wraz ze starzeniem się ludzkiego ciała. Wyniki uzyskane podczas badań pokazują, że ilość *Bacteroides* znacznie wzrosła pod wpływem metali ciężkich, podczas gdy udział mikroorganizmów z genomu *Firmicutes* był zmniejszony. Stosunek liczby *Firmicutes/Bacteroides* jest wiarygodnym wyznacznikiem stanu mikroorganizmów jelitowych człowieka. Toksyczność metali ciężkich dla organizmów jest w dużej mierze utożsamiana ze stresem oksydacyjnym, a spadek liczby probiotyków może nasilać efekty jego działania. Obecne badania na ropuchach wykazały, że zanieczyszczenie metalami ciężkimi szkodzi populacji probiotyków i powoduje znaczne zmniejszenie zarówno *Lactobacillus* jak i *Bifidobacterium*, który jest najbardziej wrażliwy na toksyczność metali ciężkich niż *Lactobacillus*. Wynik ten potwierdzono u myszy narażonych na kadm. Zanieczyszczenie tymi metalami wpłynęło również na różnorodność gatunkową mikroflory przewodu pokarmowego, hamując wzrost niektórych szczepów flory jelitowej [63]. Badanie epidemiologiczne wykazało silny pozytywny związek między poziomem ołowiu w kości a otyłością u dzieci, która może utrzymywać się w wieku dorosłym. Zmieniona mikroflora jelitowa jest silnie związana ze wzrostem masy ciała, co może oznaczać, że ekspozycja na ołów (Pb) jest bezpośrednim czynnikiem zmieniającym mikroflorę jelitową. Obserwowano okołoporodową ekspozycją na ołów w populacji myszy. Pomimo jej

zaprzestania w wieku 3 tygodni, trwale zmieniła ona mikroflorę jelitową i była istotnie związana ze wzrostem masy ciała u dorosłych myszy w wieku około 40 tygodni. Całkowita liczba bakterii tlenowych i beztlenowych różniła się znacznie w zależności od grupy. Bakterie z rodzaju *Pseudomonas*, *Enterobacter* i *Desulfovibrio* miały większą liczebność u dorosłych myszy narażonych okołoporodowo na Pb niż w grupie kontrolnej. Różnorodność mikroflory jelitowej w grupie badanej została zakłócona i nie była tak odporna jak w grupie kontrolnej. Mikroflora jelitowa jest ważna w utrzymaniu zdrowia ludzi, w tym w określaniu masy ciała. Otyli ludzie prawdopodobnie mają mniejszy udział *Bacteroides* niż *Firmicutes*, zmieniona liczba pokazuje zwiększoną zdolność do czerpania energii z diety, podczas gdy stosunek *Bacteroides/Firmicutes* wzrasta wraz ze spadkiem masy tłuszczu. Zaobserwowano również, że 2 szczepy *Akkermansia* i *Desulfovibrio* związane ze zdrowiem były istotnie skorelowane z narażeniem na ołów. *Akkermansia* została całkowicie zniesiona w grupie poddanej ekspozycji, podczas gdy liczba *Desulfovibrio* wzrosła. Wykazano również częściowe działanie ochronne *Akkermansji* na otyłość i stany zapalne [64]. Dowiedziono, że otyłość zwiększa ryzyko nawrotu NChZJ, modyfikuje niekorzystnie farmakokinetykę czynników biologicznych oraz jest związana z wyższym ryzykiem niepowodzenia leczenia [56]. Podsumowując dane ekologiczne, wykazano dodatnią korelację między poziomem zanieczyszczenia powietrza, a hospitalizacją związaną ze schorzeniami zapalnymi jelit [65]. W badaniach przeprowadzonych u osób z NChZJ zaobserwowano zmniejszoną liczbę bakterii *Firmicutes* i wzrost liczby *Proteobacteria*. Obiecujące wyniki w leczeniu tych chorób daje korekcja dysbiozy poprzez zastosowanie terapii przeszczepu kału, przeszczepu flory bakteryjnej wraz z zastosowaniem probiotyków [66].

## PODSUMOWANIE

W niniejszym zestawieniu pracy opartym na przeglądzie dostępnej w tej dziedzinie literatury wykazano, że niewłaściwa dieta i obecność substancji dodatkowych w przetworzonej żywności mogą zwiększać ryzyko wystąpienia NChZJ. Nadmierne spożycie białka, tłuszczów nasyconych, białego cukru, przy jednoczesnej niskiej podaży błonnika, a przede wszystkim jego frakcji rozpuszczalnej może inicjować proces zapalny, szczególnie u osób z genetyczną skłonnością do tych chorób. Podobny efekt wykazano w przypadku sztucznych dodatków do żywności, syntetycznych barwników, substancji słodzących, konserwantów i całej gamy dodatków chemicznych znajdujących się w żywności, w tym m.in. dodatku dwutlenku siarki, słodzików oraz glutenu obecnego w zbożach. Obserwowano również niekorzystny wpływ mleka, a szczególnie poddanego obróbce termicznej UHT, które dodatkowo narusza równowagę bakterii jelitowych. Zanieczyszczenia obecne w powietrzu mają bezpośredni wpływ na komórki nabłonkowe jelit i pojawienie się ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Narażenie na metale ciężkie przyczynia się do powstania dysbiozy mikroflory jelitowej, a brak homeostazy przekłada się na zwiększoną podatność na patogeny. Stwierdzono dodatnią korelację między aktywacją NChZJ a zanieczyszczonym powietrzem. Palenie papierosów jest czynnikiem ryzyka rozwoju ChLc, ochronnym przed wystąpieniem WZJG. W niniejszej pracy wykazano również, że emulgatory, takie jak

karagen, karboksymetyloceluloza, polisorbitat 80 oraz stosowane detergenty domowe wykazują działanie prozapalne, zmieniając skład mikroflory jelitowej, a tym samym zwiększają ryzyko aktywacji omawianych chorób. Ryzyko rozwoju NChZJ rosło również w przypadku niedoborów żywieniowych i braku mikroelementów oraz witamin, głównie witaminy D3. Pod wpływem wyżej wspomnianych czynników środowiskowych, szczególnie u osób genetycznie obciążonych rodziną predyspozycją do występowania tych schorzeń, następowała nadprodukcja cytokin prozapalnych i zaburzenie homeostazy błony śluzowej jelit. Cytokiny te atakując zdrowe tkanki indukowały przewlekły proces zapalny charakterystyczny dla NChZJ.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kamińska B, Lewandowski P (2009) Rola wybranych czynników środowiskowych w etiopatogenezie nieswoistych zapaleń jelit. Forum Medycyny Rodzinnej 3: 42-48
2. Virta LJ, Saarinen MM, Kolho KL (2017) Inflammatory bowel disease incidence is on the continuous rise among all pediatric patients except for the very young - a nationwide registry-based study on 28-year follow-up. J Crohns Colitis 11: 150-156
3. Strisciuglio C, Giugliano FP, Martinelli M, Cenni S, Greco L, Staiano A, Miele E (2016) Impact of Environmental and Familial Factors in a Cohort of Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 64: 569-574
4. Kinnucan JA, Rubin DT, Ali T (2013) The relevance of sleep in inflammatory bowel disease (IBD), a chronic immune-mediated inflammatory disease of the gastrointestinal tract, has recently received more attention. Gastroenterol Hepatol (NY) 11: 718-727
5. Rummel FM (2016) Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. Ann Nutr Metab 68 Suppl 1: 33-41
6. Hou JK, Abraham B, El-Serag H (2011) Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am J Gastroenterol 106: 563-573
7. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. (2014) Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut 63: 776-784
8. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. (2014) Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe-an ECCO-EpiCom study. J Crohns Colitis 8: 607-616
9. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, et al. (2007) Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. Am J Gastroenterol 102: 2016-2025
10. Lee JY, Zhao L, Youn HS, Weatherill AR, Tapping R, Feng L, et al. (2004) Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. J Biol Chem 279: 16971-16979
11. Devkota S and Chang EB (2015) Interactions between Diet, Bile Acid Metabolism, Gut Microbiota, and Inflammatory Bowel Diseases. Dig Dis 33: 351-356
12. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJ (2000) Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 95: 1008-1013
13. Brotherton CS, Martin CA, Długi MD, Kappelman MD, Sandler RS (2016) Avoidance of Fiber Is Associated With Greater Risk of Crohn's Disease Flare in a 6-Month Period. Clin Gastroenterol Hepatol 14: 1130-6
14. Owczarek D, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Cibor D, Mach T (2016) Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 22: 895-905
15. Woting A, Blaut M (2016) The intestinal microbiota in metabolic disease. Nutrients 8(04): 202

16. Kozłowska L (2010) Rola błonnika pokarmowego w utrzymaniu prawidłowej pracy jelit. *Żywność dla zdrowia* nr 13: 23-27
17. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S et al. (2013) Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T-cells. *Nature* 504: 446-50
18. Szilagyi A, Galiatsatos P, Xue X (2016) Systematic review and meta analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effect of dairy foodrestriction in inflammatory bowel diseases. *Nutr J* 15: 67
19. Frigstad SO, Høivik M, Jahnsen J, Dahl SR, Cvancarova M, Grimstad T et al. (2016) Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in a Norwegian outpatient population. *Scand J Gastroenterol* 7: 1-21
20. Elimrani I, Koenekoop J, Dionne S, Marciel V, Delvin E, Levy E, Seidman EG (2017) Vitamin D Reduces Colitis- and Inflammation-Associated Colorectal Cancer in Mice Independent of NOD2. *Nutr Cancer* 69(2): 276-288
21. Zhu T, Liu TJ, Shi YY, Zhao Q (2015) Vitamin D/VDR signaling pathway ameliorates 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis by inhibiting intestinal epithelial apoptosis. *Int J Mol Med* 35: 1213-1238
22. Chen Y, Du J, Zhang Z, Liu T, Shi Y, Ge X, et al. (2014) MicroRNA-346 mediates tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced downregulation of gut epithelial vitamin D receptor in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 20: 1910-8
23. Sharifi A, Hosseinzadeh-Attar MJ, Vahedi H, Nedjat S (2016) A randomized controlled trial on the effect of vitamin D3 on inflammation and cathelicidin gene expression in ulcerative colitis patients. *Saudi J Gastroenterol* 22: 316-23
24. Damas OM, Garces L, Abreu MT (2019) Diet as Adjunctive Treatment for Inflammatory Bowel Disease: Review and Update of the Latest Literature. *Curr Treat Options Gastroenterol* 17(2): 313-325
25. Cohen SA, Gold BD, Oliva S, et al. (2014) Clinical and mucosal improvement with specific carbohydrate diet in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 59: 516-521
26. Obih C, Wahbeh G, Lee D, et al. (2016) Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition* 32: 418-425
27. Suskind DL, Cohen SA, Brittnacher MJ, et al. (2018) Clinical and fecal microbial changes with diet therapy in active inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 52: 155-163
28. Nazarenkov N, Seeger K, Beeken L, Ananthakrishnan AN, Khalili H, Lewis JD, Konijeti GG (2019) Implementing Dietary Modifications and Assessing Nutritional Adequacy of Diets for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 15(3): 133-144
29. Chandrasekaran A, Groven S, Lewis JD, Levy SS, Diamant C, Singh E, Konijeti GG (2019) An Autoimmune Protocol Diet Improves Patient-Reported Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease. *Crohns Colitis* 360 1(3) doi: 10.1093/crocol/otz019.
30. Kruis W, Phuong Nguyen G (2016) Iron Deficiency, Zinc, Magnesium, Vitamin Deficiencies in Crohn's Disease: Substitute or Not? *Dig Dis* 34: 105-111
31. Kodama H, Tanaka M, Naito Y, Katayama K, Moriyama M (2020) Japan's Practical Guidelines for Zinc Deficiency with a Particular Focus on Taste Disorders, Inflammatory Bowel Disease, and Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci* 21(8): 2941
32. Ojuawo A, Keith L (2002) The serum concentrations of zinc, copper and selenium in children with inflammatory bowel disease. *Cent Afr J Med* 48: 116-9
33. Meng Z, Zhang B, Bai J, Geng H, Liu C (2003) Oxidative damage of sulfur dioxide inhalation on stomachs and intestines of mice. *Inhal Toxicol* 15(4): 397-410
34. Werner T, Hoermannsperger G, Schuemann K, Hoelzlwimmer G, Tsuji S, Haller D (2009) Intestinal epithelial cell proteome from wild-type and TNF Delta ARE/WT mice: effect of iron on the development of chronic ileitis. *J Proteome Res* 8(7): 3252-64
35. Constante M, Fragoso G, Calvé A, Samba-Mondonga M, Santos MM (2017) Dietary Heme Induces Gut Dysbiosis, Aggravates Colitis, and Potentiates the Development of Adenomas in Mice. *Front Microbiol* 8: 1809
36. Qin X (2012) Etiology of inflammatory bowel disease: a unified hypothesis. *World J Gastroenterol* 18(15): 1708-22
37. Bueno-Hernández N, Vázquez-Frías R, Abreu Y Abreu AT, Almeda-Valdés P, Barajas-Nava LA, Carmona-Sánchez RI, et al. (2019) Review of the scientific evidence and technical opinion on noncaloric sweetener consumption in gastrointestinal diseases. *Rev Gastroenterol Mex* 84(4): 492-510
38. Joachim G (1999) The relationship between habits of food consumption and reported reactions to food in people with inflammatory bowel disease--testing the limits. *Nutr Health* 13(2): 69-83
39. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE (2017) The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. *Front Pediatr* 5: 96
40. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT (2017) Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* 66: 1414-1427
41. Lewis JD, Abreu MT (2017) Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 152: 398-414
42. Nazarenkov N, Seeger K, Beeken L, Ananthakrishnan AN, Khalili H, Lewis JD, Konijeti GG (2019) Implementing Dietary Modifications and Assessing Nutritional Adequacy of Diets for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 15(3): 133-144
43. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A (2009) Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis - an overview. *J Physiol Pharmacol Suppl* 6: 61-71
44. Hildebrand H, Malmberg P, Askling J, Ekbom A and Montgomery SM (2008) Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 43: 961-966
45. Rogler G, Zeitz J, Biedermann L (2016) The Search for Causative Environmental Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis* 34 Suppl 1: 48-55
46. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP and Gleim G (2000) Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 95: 1949-1954
47. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, Chan AT (2013) Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut* 62(8): 1153-1159
48. Cornish JA1, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP (2008) The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 103(9): 2394-400
49. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander MA (2005) Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 22(4): 309-15
50. Gearry RB (2016) IBD and Environment: Are There Differences between East and West *Dig Dis* 34: 84-89
51. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A and Fuchs CS (2012) A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 107: 1399-1406
52. Calkins BM (1989) A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 34: 1841-1854
53. Rubin DT, Hanauer SB (2000) Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12: 855-862
54. Guo AY, Stevens BW, Wilson RG, Russell CN, Cohen MA, Sturgeon HC et al. (2014) Early life environment and natural history of inflammatory bowel diseases. *BMC Gastroenterol* 14: 216
55. Aratari A, Margagnoni G, Feigush L, Koch M, Papi C (2014) Environmental factors. and clinical course of inflammatory bowel disease: which evidences? *Recenti Prog Med* 105(12)
56. Rozich JJ, Holmer A, Singh S (2020) Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol* doi: 10.14309/ajg.000000000000608 Epub ahead of print]



57. Martin TD, Chan SS, Hart AR (2015) Environmental factors in the relapse and recurrence of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Dig Dis Sci.* 60(5): 1396-405
58. Beamish LA, Osornio-Vargas AR, Wine E (2011) Air pollution: An environmental factor contributing to intestinal disease. *J Crohns Colitis* 5(4): 279-86
59. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, Macpherson A, Neurath MF, Ali RAR, et al. (2018) Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15(1): 39-49
60. Salim SY, Kaplan GG, Madsen KL (2014) Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease. *Gut Microbes* 5(2): 215-219
61. Legaki E, Gazouli M (2016) Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 7: 112-125
62. Jin Y, Wu S, Zeng Z, Fu Z (2017) Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environ Pollut* 222: 1-9
63. Zhang W, Guo R, Yang Y, Ding J, Zhang Y (2016) Long-term effect of heavy-metal pollution on diversity of gastrointestinal microbial community of *Bufo raddei*. *Toxicol Lett* 258: 192-197
64. Wu J, Wen XW, Faulk C, Boehnke K, Zhang H, Dolinoy DC, et al. (2016) Perinatal Lead Exposure Alters Gut Microbiota Composition and Results in Sex-specific Bodyweight Increases in Adult Mice. *Toxicol Sci* 151: 324-33
65. Martin TD, Chan SS, Hart AR (2015) Environmental factors in the relapse and recurrence of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Dig Dis Sci* 60: 1396-405
66. Matsuoka K, Kanai T (2015) The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 37: 47-55

## Environmental factors increasing the risk of activation and development of inflammatory bowel diseases

Jerzy Mrowicki✉, Małgorzata Mrowicka, Ireneusz Majsterek

Department of Clinical Chemistry and Biochemistry, Medical University of Lodz, Łódź

✉Corresponding author: jerzy.mrowicki@umed.lodz.pl

**Keywords:** Inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease CD; environmental factors; intestinal epithelial cells

### ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is a particularly troublesome disease that has a huge impact on the human digestive tract, mainly the intestine. These diseases manifest themselves as chronic, uncontrolled inflammation of the intestines, difficult to control, with periods of spontaneous exacerbations and remissions. Depending on the variety of symptoms present and their location in the human gastrointestinal tract, these diseases can occur in various forms. The most common: ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The underlying cause of activation as well as subsequent development is not clearly defined, but it is known that these disorders are autoimmune. The pathogenesis of IBD is associated with chronic idiopathic, recurrent gastrointestinal inflammation. Exposure to many environmental factors, which are partially discussed in the following work, especially in people genetically predisposed to the development of these diseases, can activate the chronic inflammatory process of the intestine.