

Permeabilidad intestinal

Edgardo Gustavo Smecuol¹

Acta Gastroenterol Latinoam 2005;35:190-195

La función que posee el epitelio del intestino delgado (ID) en la digestión y absorción de nutrientes ha sido ampliamente estudiada. Este gran cuerpo de conocimiento ha soslayado otro importante aspecto de la función intestinal normal como lo constituye su papel en la efectiva exclusión del contenido luminal; esto es su rol como barrera mucosa frente a bacterias, endotoxinas, antígenos alimentarios y numerosas sustancias de tipo tóxico, antigénicas o carcinogénicas.

El término *permeabilidad intestinal (PI)* es, en sí mismo, algo vago. Se utiliza para denotar la propiedad de las membranas del tracto digestivo en lo referente a permitir el paso de diferentes macromoléculas a través de la barrera epitelial. La determinación de la PI se realiza de manera no invasiva mediante la administración oral de sustancias no metabolizables como ⁵¹Cr-etilendiaminotetraacetato (⁵¹Cr-EDTA),¹⁻³ polietilenglicol (PEG) o diferentes azúcares. Entre estos últimos, se utilizan los monosacáridos como manitol⁴⁻⁷ y L-ramnosa que expresan el grado de absorción de pequeñas moléculas (<0.4 nm) por *vía transcelular* y dan una idea de la extensión de la superficie mucosa afectada. Los disacáridos como lactulosa^{4,5,8-10} y celobiosa^{1-3,6,7,12} que atraviesan las uniones estrechas (Tj), esto es por *vía paracelular*, evidencian la PI de grandes moléculas (>0.5-0.6 nm) y expresan el daño del segmento intestinal afectado. La cuantificación y comparación de las concentraciones urinarias de dos azúcares de diferente PM tiene ventajas frente a la utilización de una sola molécula. Así, la determinación del cociente *lactulosa/manitol (Lac/Man)* permite minimizar las diferencias intraindividuales originadas en factores no-mucosos como vaciamiento gástrico, tránsito intestinal, excreción urinaria y dificultades en la recolección de la orina.

El estudio de la integridad funcional del intestino en lo referente a su rol como barrera mucosa, esto es

la (PI), ha sido motivo de fuerte interés en los últimos 20 años. Su análisis tiene fuertes implicancias en lo referente a la *etiología y patogenia* de numerosas enfermedades intestinales y sistémicas. Asimismo, las diferentes pruebas han sido ensayadas clínicamente en el *diagnóstico, respuesta terapéutica y seguimiento* (marcador de actividad, pronóstico y recaídas) de diferentes patologías del ID como enfermedad celíaca (EC), enfermedad de Crohn, enteropatía secundaria al uso de antiinflamatorios no esteroideos,^{11,12} entre otras.

A continuación comentaremos 4 artículos publicados en el último año con novedades sobre el papel de las determinaciones de la PI en el conocimiento clínico y etiopatogénico en EC y en hepatopatía crónica, así como la revisión realizada por Bjarnason y col de las alteraciones de la permeabilidad e inflamación intestinales observadas en diferentes enfermedades intestinales y extraintestinales.

1- Permeabilidad, producción de zonulina y enteropatía en dermatitis herpetiforme

Smecuol E, Sugai E, Niveloni S, Vázquez H, Pedreira S, Mazure R, Moreno ML, Label M, Maurino E, Fasano A, Meddings J, Bai JC. Permeability, zonulin production and enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:335-41.

Este trabajo incluyó el estudio de 18 pacientes con dermatitis herpetiforme (DH) que presentaban grados variables de enteropatía en sus aspectos clínicos, bioquímicos y serológicos (determinación de anticuerpos específicos de sensibilidad al gluten: anticuerpos antigliadina Ig-A e Ig-G, antiendomisiales y anti-transglutaminasa recombinante humana). Asimismo, se efectuó el análisis de la permeabilidad intestinal (PI) medida por la prueba de lactulosa/manitol (Lac/Man) y por un nuevo marcador tal como lo constituye la Zonulina sérica, análogo proteico humano de la toxina *zonula occludens* derivada del *Vibrio cholerae* que regula el funcionamiento de las "uniones estrechas" (Tj) intercelulares intestinales. Los resultados obtenidos fueron comparados con

Sección Intestino Delgado. Hospital de Gastroenterología, Dr Carlos Bonorino Udaondo, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Edgardo Gustavo Smecuol
E-mail: esmecuol@intramed.net.ar

aquellos pertenecientes a 4 pacientes con dermatosis ampollar por depósitos lineales de inmunoglobulina A, 30 celíacos convencionales no tratados y 30 sujetos sanos.

La histología duodenal, serología específica para EC, Lac/Man y Zonulina sérica fueron normales en los sujetos sanos y en los portadores de dermatosis lineal Ig-A, enfermedad clínicamente semejante a DH pero no relacionada a sensibilidad al gluten. Por el contrario, todos los pacientes con EC o DH presentaron alteraciones de la PI estadísticamente significativas ($p < 0.005$ y $p < 0.0001$, respectivamente). El incremento del cociente Lac/Man en DH fue observable aun en los casos donde no pudo demostrarse lesión histológica del intestino delgado ($n=5$), ni positividad de marcadores específicos de sensibilidad al gluten ($n=7$). Asimismo, pudo determinarse que los niveles de Lac/Man fueron significativamente mayores en quienes presentaban una enteropatía más severa (tipos II y III, según la clasificación de Marsh). Por último, los niveles de Zonulina sérica fueron anormalmente altos ($>0.6\text{ng/mg}$) en 14 de los 16 pacientes con DH (85% de los casos), incluso en quienes no pudo demostrarse la presencia de enteropatía.

Comentario

La EC, enteropatía autoinmune determinada por la intolerancia al gluten en individuos genéticamente predispuestos,¹³ tiene como expresión dermatológica a la DH, entidad caracterizada por lesiones papulo-vesiculares pruriginosas y la presencia de depósitos granulares de Ig-A en la dermis de áreas de piel no comprometidas.¹⁴

Considerando ciertos aspectos puramente clínicos, los resultados del estudio permiten otorgar un singular valor a las pruebas de la PI en el estudio de pacientes con DH a partir de las siguientes observaciones:

- 1- La alteración de las pruebas de azúcares (Lac/Man) es uniforme e identificable aun en individuos que exhiben serología específica e histología duodenal normales.
- 2- Existe una correlación entre el incremento de los niveles del cociente Lac/Man y la severidad de la enteropatía.
- 3- Las pruebas de la PI permiten una clara diferenciación entre DH y dermatosis lineal por depósitos de Ig-A, entidad que presenta valores de la PI dentro del rango de la normalidad.

En lo referente a especulaciones fisiopatogénicas, se ha considerado que DH es un interesante modelo para el estudio de los eventos iniciales en la enfermedad por sensibilidad al gluten, dado que estos pacientes suelen presentar grados de enteropatía extremadamente variables con una significativa proporción de casos en los cuales la histología intestinal es normal o sólo se hacen evidentes ciertas alteraciones mínimas como un incremento de linfocitos intraepiteliales.¹⁴

Las alteraciones de la PI en pacientes con EC han sido generalmente interpretadas como consecuencia del daño epitelial. Los resultados relativos a las características de la PI en los pacientes con DH incluidos en este estudio que no presentaban evidencias de enteropatía, esto es, el incremento del cociente Lac/Man y de las concentraciones séricas de Zonulina precediendo al desarrollo de lesiones histológicas, han permitido especular sobre un rol causal del trastorno de la PI en la patogenia de las enfermedades por sensibilidad al gluten. Así, la hipótesis puede orientarse hacia una disregulación de la barrera mucosa, probablemente mediada por Zonulina, que determinaría el pasaje submucoso de antígenos ambientales como la gliadina y la presentación de la misma al sistema inmune de individuos genéticamente predispuestos, constituyéndose de este modo en el evento "temprano" o inicial de un proceso multiorgánico que conlleva la producción de una respuesta de tipo autoinmune.

2- Permeabilidad intestinal en el seguimiento a largo plazo de pacientes con enfermedad celíaca con una dieta libre de gluten

Duerksen DR, Wilhelm-Boyles C, Parry DM. Intestinal permeability in long-term follow-up of patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Dig Dis Sci* 2005;50:785-790.

Con el objetivo de analizar la respuesta serológica y de la PI frente a una dieta libre de gluten (DLG), así como la sensibilidad de estas determinaciones en demostrar la ingesta de gluten, se estudiaron pacientes celíacos que fueron subdivididos en 3 grupos en función del tiempo de cumplimiento de la DLG: Grupo A, < 1 mes ($n=3$); Grupo B, 1 mes-1 año ($n=9$); Grupo C, > 1 año ($n=42$) y un grupo de con-

troles sanos (n=19). Tanto en los pacientes celíacos recientemente diagnosticados (grupo A) y como en los controles sanos se efectuaron pruebas de PI (Lac/Man). Los celíacos incluidos en los grupos B y C fueron estudiados asimismo con determinaciones de anticuerpos antiendomisiales (EmA) y un cuestionario alimentario de 3 días, todo lo cual fue realizado en dos oportunidades (el segundo control fue efectuado entre 4-12 semanas después de la primera determinación).

La PI (Lac/Man) se presentó alterada en los celíacos recientemente diagnosticados y en pacientes que habían cumplido una DLG durante menos de 1 año. En tanto la mayoría de los pacientes celíacos que habían adherido a esta dieta durante más de 1 año presentaban normalidad de la PI (80% y 87% de los casos según se considere las visitas 1 y 2, respectivamente). Debe destacarse que la ingestión de trazas de gluten fue asociada a un incremento de la PI en la visita 2 ($P = 0.048$). La sensibilidad en detectar la ingesta de gluten mediante el cuestionario de 3 días fue mayor para las determinaciones de la PI (29 y 36%) comparado con EmA (18 y 18%) en las visitas 1 y 2, respectivamente, habiéndose encontrado una correlación significativa en la ingestión de gluten y las determinaciones de Lac/Man.

Comentario

La EC activa ha sido asociada a una manifiesta alteración de la PI.¹⁻¹⁰ En lo referente a la evolución de estas anomalías frente al cumplimiento de una DLG, se ha demostrado un descenso significativo de los niveles de Lac/Man luego de 2 meses de iniciado el tratamiento.⁸

Las evidencias referidas a períodos más prolongados de tratamiento son escasas y discordantes. Así, a diferencia de los hallazgos del estudio que se comenta, Cummins y col¹⁵ han reportado que las determinaciones de la PI (prueba de lactulosa/ramnosa) permanecían anormales en cerca del 40% de los casos luego de 2 años de tratamiento, aunque debe puntualizarse que dicho trabajo careció de un análisis apropiado de la adhesión a la DLG.

A partir de los resultados de Duerksen y col puede concluirse que las determinaciones de la PI tendrían un rol potencial en el seguimiento de los pacientes con EC tratados con DLG, lo cual debería ser estudiado en un número mayor de pacientes, quienes deberían ser objeto de un seguimiento pro-

pectivo que podría incluir asimismo la obtención de muestras histológicas intestinales. Por otra parte, las pruebas de la PI podrían tener un papel significativo en la detección por métodos no invasivos de la ingesta de gluten, sea voluntaria o inadvertida, frente a las limitaciones exhibidas por los marcadores serológicos en la demostración de estas circunstancias.

3- Evaluación de la permeabilidad y absorción intestinales en pacientes cirróticos con ascitis utilizando pruebas con azúcares combinados

Zuckerman MJ, Menzies S, Path FRC, Ho H, Gregory G, Casner NA, Crane RS, Hernández JA. Assessment of intestinal permeability and absorption in cirrhotic patients with ascites using combined sugar probes. *Dig Dis Sci* 2004;49:621-626.

Zuckerman y col estudiaron la absorción y la PI en un grupo de 66 pacientes cirróticos, 48 de los cuales presentaban ascitis y en 74 individuos sanos que constituían el grupo control. La capacidad absorbente y la PI fue analizada mediante la administración oral de 3-O-metil-D-glucosa, D-xylosa, L-ramnosa y lactulosa con la subsecuente determinación de la concentración urinaria de estos azúcares durante las 5 horas posteriores a la ingesta. Las mediciones fueron realizadas mediante un cromatógrafo de capa delgada.

La PI determinada por el cociente lactulosa/ramnosa (L/R) fue significativamente mayor en pacientes cirróticos con ascitis respecto a los sujetos sanos (0.058 vs. 0.037, $P < 0.001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar L/R en cirróticos sin ascitis y controles sanos (0.041 vs. 0.037). En términos de capacidad absorbente, los pacientes con hepatopatía crónica presentaron concentraciones urinarias menores que los sujetos normales: 3-O-metil-D-glucosa (23.0 vs. 49.1%, respectivamente; $P < 0.001$), D-xylosa (18.8 vs. 34.5%; $P < 0.001$), L-ramnosa (4.0 vs. 9.1%; $P < 0.001$) y lactulosa (0.202 vs. 0.337%; $P < 0.001$). Sin embargo, al expresar la capacidad absorbente como el cociente de las concentraciones urinarias de dos azúcares (ramnosa y 3-O-methyl- D-glucosa) con el fin de excluir el efecto de factores “no intestinales”, se observó que dicha relación era semejante en cirróticos con ascitis y sujetos sanos (0.189 vs.

0.189). De este modo, los autores concluyeron que los pacientes cirróticos con ascitis tienen una PI anormal, en tanto que la capacidad absorbente estaría globalmente conservada.

Comentario

El trabajo de Zuckerman y col constituye uno de los pocos estudios que abordan simultáneamente la investigación de la mucosa intestinal en sus aspectos absorbentes y de integridad funcional en pacientes con hepatopatía crónica. En lo referente a la absorción intestinal, los autores interpretaron que la baja recuperación urinaria de azúcares en dichos pacientes no sería una consecuencia de la reducción de la superficie absorbente sino el resultado del efecto de factores "no mucosos" tales como el vaciamiento gástrico, el incremento del volumen extracelular (ascitis, edema) o el aclaramiento (*clearance*) urinario, entre otros. Esto se verifica frente a los resultados similares obtenidos en controles y cirróticos al expresar la capacidad absorbente como el cociente de las concentraciones urinarias de dos azúcares (ramnosa y 3-O-methyl- D-glucosa).

En lo referente a la PI, el resumen seleccionado proporciona interesantes aportes al conocimiento de las características funcionales de la mucosa intestinal en pacientes cirróticos. Su importancia está dada por el probable rol patogénico de las alteraciones de la PI en la aparición de las complicaciones infecciosas espontáneas frecuentes en estos pacientes.¹⁶⁻¹⁸ Así se ha sugerido previamente que la disrupción de la barrera mucosa intestinal estaría fuertemente relacionada a la translocación de bacterias entéricas,¹⁹⁻²⁰ circunstancia clave en la patogénesis de infecciones como peritonitis bacteriana espontánea (PBE).²¹

Revisando la bibliografía, se hace manifiesta cierta controversia en relación a la presencia de un verdadero incremento de la PI en pacientes cirróticos. Al igual que la publicación de Zuckerman y col, numerosos estudios han demostrado dicha alteración. Cabe destacar que estos trabajos involucran un número significativo de pacientes en la utilización de azúcares como metodología para determinar la PI (lactulosa/manitol²²⁻²⁴ lactulosa/ramnosa).²⁵ Respecto a las evidencias contrarias a esta afirmación, las mismas aparecen en series que incluyen un número limitado de pacientes,^{26,27} no incorporan pacientes con mayor severidad de la afectación hepática ni con ascitis²⁷ o utilizan pruebas de una reconocida menor eficacia en la determinación de la PI tales como las

pruebas radioisotópicas con ácido dietiltri amino-pentaacético marcado con Tc^{99m} (Tc^{99m} DT-PA).²⁷⁻²⁸

Si bien debe mencionarse que en el estudio de Zuckerman y col se reconocen las primeras evidencias de un significativo deterioro de la PI en pacientes con hepatopatía crónica y ascitis, los autores no encuentran una correlación entre la alteración de la PI expresada por el cociente L/R respecto al grado de severidad de la hepatopatía (clasificación de Child) o la aparición de complicaciones infecciosas, tal como ha sido reconocido en estudios previos.^{24,29} En este sentido, debe destacarse el escaso número de pacientes cirróticos que desarrollan PBE (7/48) en la serie publicada por Zuckerman, lo cual impide un efectivo análisis de esta situación y determina la recomendación de estos autores sobre la necesidad de realizar un estudio que involucre un gran número de pacientes que desarrollan PBE.

4- La gran teoría unificada (G.U.T.) del intestino (gut)

Bjarnason I, Takeuchi K, Bjarnason A, Adler SN, Teahon K. The G.U.T. of gut. Scand J Gastroenterol 2004;39:807-815.

Se informan en este artículo los resultados de una revisión de aquellos estudios disponibles en Medline que involucran pruebas de la PI (radioisotópicas o con azúcares) y marcadores de inflamación intestinal (glóbulos blancos marcados con radioisótopos o niveles de calprotectina fecal). Los resultados obtenidos en las diferentes patologías consideradas fueron cuantificados y comparados. Así se comunicó el *incremento de la PI (2-5 veces respecto al valor normal)* observado frente a: 1- *Situaciones que determinan una ruptura de la barrera mucosa* (ingesta de antiinflamatorios no esteroides, alcoholismo, insuficiencia renal, etc.); 2- *Agentes luminales agresivos* (infecciones intestinales como Giardiasis, shigellosis, salmonellosis, etc.); 3- *Síndromes de deficiencias inmunológicas* (virus de inmunodeficiencia humana, hipogammaglobulinemia, etc.); y 4- *Miscelánea* (fibrosis quística, diarrea del diabético, EC, enfermedad de Crohn quiescente, etc.). Al considerar estas mismas situaciones en términos de *inflamación intestinal*, se encontró un incremento *uniforme de entre 2-8 veces* respecto al valor normal. Ambas situaciones, alteración de la PI e inflamación intestinal,

podrían entonces ser consideradas como interdependientes. Así, Bjarnason y col postulan que cualquiera sea la etiología de la mayoría de enfermedades del ID, todas ellas compartirían un mecanismo patogénico final común dominado por la interacción permeabilidad-inflamación determinada por la respuesta inmunológica frente a agentes luminales agresivos que accederían a la mucosa a partir de un incremento de la PI. Estos hallazgos les permite a los autores proponer, mediante un juego semántico en el idioma inglés, una Gran Teoría Unificada (esto es Grand Unified Theory -G.U.T) que explique la patogénesis de las patologías del intestino (*gut*, en inglés) involucrando fenómenos relacionados a la permeabilidad e inflamación intestinales.

Comentario

La elección de este trabajo como “Resumen seleccionado” estuvo motivada en la consideración de estar frente a una completa revisión de las citas más significativas publicadas en la bibliografía médica (Medline) respecto a la PI e inflamación de la mucosa intestinal por parte de Bjarnason, uno de los más entusiastas estudiosos de las alteraciones de la barrera mucosa. También este estudio pone de manifiesto las numerosas enfermedades intestinales y extraintestinales en las cuales el eje PI-inflamación tiene participación. Adicionalmente, más allá del juego de palabras (*G.U.T. of gut*), el concepto de interdependencia entre ambos fenómenos tiene un singular interés en términos de la comprensión de la fisiopatogenia de las enfermedades intestinales. Así puede ser entendido el verdadero “círculo vicioso” que se pone en acción cuando el sistema inmunológico, respondiendo a una agresión luminal, determina la movilización de neutrófilos (inflamación) y el daño mucoso intestinal indiscriminado en la vecindad del área inflamatoria con el consecuente compromiso de la PI. Como críticas podrían mencionarse lo arbitrario de la clasificación (tabla 1) en la cual se intenta sumarizar diferentes patologías que presentan en muchas ocasiones mecanismos fisiopatogénicos múltiples, la ausencia en muchos casos de datos sobre inflamación intestinal y la franca discordancia entre el modesto incremento de la PI frente al notable aumento de los fenómenos inflamatorios observados en patologías como enfermedad de Crohn activa.

Tabla 1. Asociación entre permeabilidad intestinal (PI) e inflamación*

| Situación clínica | Incremento de la PI | Incremento de la inflamación |
|---|---------------------|------------------------------|
| Disrupción de la barrera mucosa | | |
| AINEs | 2-5 | 3-5 |
| Alcohol | 2-5 | 3 |
| Insuficiencia renal | 2-3 | 5 |
| Radioterapia | 2-3 | 3 |
| Drogas citotóxicas | 2-4 | ND |
| Ácidos biliares | 2-4 | ND |
| Detergentes (cetrimide) | 8-12 | ND |
| Isquemia-ejercicio | 2 | ND |
| Pamidronato | 2 | ND |
| Colecistoquinina | 2-3 | ND |
| Endotoxinas | 2-4 | ND |
| Agentes luminales agresivos | | |
| Giardia lamblia | 2 | ND |
| Salmonella-Shigella | 2-5 | 8 |
| Malaria | 2-4 | ND |
| Ascaris lumbricoides | 2-3 | ND |
| Rotavirus | 2-8 | ND |
| Hepatitis A | 2 | ND |
| Gastroenteritis | 2-5 | 3 |
| Cryptosporium | 2-3 | ND |
| Tropical enteropathy | 2-5 | ND |
| Deficiencias inmunológicas de la mucosa intestinal | | |
| HIV-AIDS | 2-10 | 2-4 |
| Hipogamaglobulinemia | 3 | 7 |
| Pouchitis | 2 | 2-5 |
| Misceláneas | | |
| Fibrosis quística | 3-5 | ND |
| Enterocolitis necrotizante | 2-3 | 2 |
| Diarrea del diabético | 2-3 | 2 |
| Enfermedad celíaca | 2-5 | 2 |
| Enfermedad de Crohn | | |
| Inactiva | 2-3 | 2-4 |
| Activa | 3-5 | 15-20 |

ND: No disponible

* Los datos son expresados como número de veces en que el incremento de las variables es observado respecto a los valores normales.

Referencias

1. Bjarnason I, Peters TJ, Veall N. A persistent defect in intestinal permeability in coeliac disease demonstrated by a ⁵¹Cr-labelled EDTA absorption test. *Lancet* 1983;1: 323–325.
2. Bjarnason I, Marsh MN, Price A, et al. Intestinal permeability in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut* 1985;26:1214–1219.
3. Griffiths CE, Menzies IS, Barrison IG, et al. Intestinal permeability in dermatitis herpetiformis. ⁵¹Chromium-labelled ethylenediaminetetraacetate (⁵¹Cr-EDTA). *J Invest Dermatol* 1988;91:147–149.
4. Van Elburg RM, Uil JJ, Mulder CJJ, et al. Intestinal permeability in patients with coeliac disease and relatives of patients with celiac disease. *Gut* 1993;34:354–357.
5. Ford RPK, Menzies IS, Phillips AD, et al. Intestinal sugar permeability: relationship to diarrhoeal disease and small bowel morphology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4:568–574.
6. Hamilton I, Fairris GM, Rothwell J, et al. Small intestinal permeability in dermatological disease. *QJM* 1985;56: 559–567.
7. Bjarnason I, Marsh MN, Price A, et al. Intestinal permeability in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut* 1985;26:1214–1219.
8. Smecuol E, Bai JC, Vázquez H, et al. Gastrointestinal permeability in celiac disease. *Gastroenterology* 1997;112: 1129–1136.
9. Fotherby KJ, Wraight EP, Neale G. ⁵¹Cr-EDTA/¹⁴C-mannitol intestinal permeability test. Clinical use in screening for celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1988;23: 171–177.
10. Cobden I, Dickinson RJ, Rothwell J, et al. Intestinal permeability assessed by excretion ratios of two molecules: results in celiac disease. *Br Med J* 1978;2:1060.
11. Bjarnason I, Williams P, Smethurst P, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine. *Gut* 1986; 27:1292–1297.
12. Bjarnason I, Peters TJ, Levi AJ. Intestinal permeability: clinical correlates. *Dig Dis* 1986;4:83–92.
13. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: a evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636–651.
14. Fry L. Dermatitis herpetiformis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9:371–393.
15. Cummins AG, Thompson FM, Butler RN, et al. Improvement in intestinal permeability precedes morphometric recovery of the small intestine in coeliac disease. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:379–386.
16. Quigley EMM. Gastrointestinal dysfunction in liver disease and portal hypertension: gut-liver interactions revisited. *Dig Dis Sci* 1996;41:557–563.
17. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1994;21:792–796.
18. García-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995; 108:1835–1841.
19. Llovet JM, Bartoli R, Planas R, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats. Its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1994;35:1648–1652.
20. Ho H, Zuckerman MJ, Ho TK, Guerra LG, Verghese A, Casner PR. Prevalence of associated infections in community-acquired spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:735–742.
21. Such J, Runyon B. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:669–676.
22. Campillo B, Pernet P, Bories PN, Richardet JP, Devanlay M, Aussel C. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:755–759.
23. Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, Iber F, Fields JZ, Pethkar S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol* 1999;94:200–207.
24. Pascual S, Such J, Esteban A, et al. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1482–1486.
25. Fujii T, Seki T, Marvoka M, et al. Lactulose-L-rhamnose intestinal permeability test in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Research* 2001;19:158–169.
26. Budillon G, Parrilli G, Pacella M, Cuomo R, Menzies IS. Investigation of intestine and liver function in cirrhosis using combined sugar oral loads. *J Hepatol* 1985;1:513–524.
27. Romiti A, Merli M, Martorano M, et al. Malabsorption and nutritional abnormalities in patients with liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1990;22:118–123.
28. Resnick RH, Royal H, Marshall W, Barron R, Werth T. Intestinal permeability in gastrointestinal disorders: Use of oral ^{99m}Tc DTPA. *Dig Dis Sci* 1990;35:205–211.
29. Such J, Runyon B. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:669–676.