

Magyar Mesterséges Táplálási Társaság

MMTT

Az intesztinális barrier és károsodása krónikus betegségekben

Dr. Molnár Eszter

MH EK Gasztroenterológia osztály

MMTT 2022.10.20-22.



NEM AZZAL VAN A BAJ AMIT KARÁCSONY ÉS SZILVESZTER KÖZÖTT MEGESZEL.
HANEM AZZAL, AMIT SZILVESZTER ÉS KARÁCSONY KÖZÖTT ESZEL.



**YOU
ARE
WHAT
YOU
EAT**

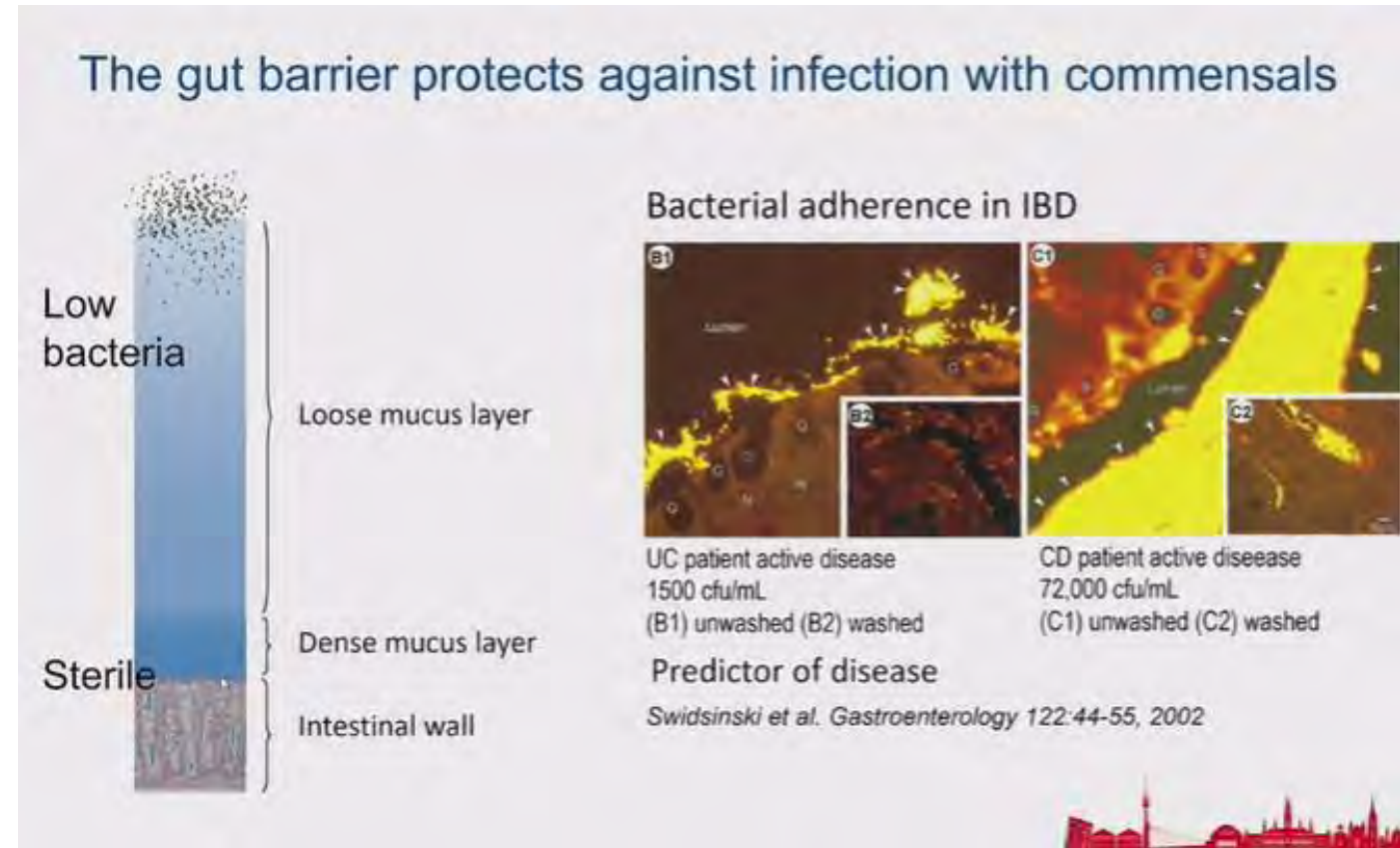
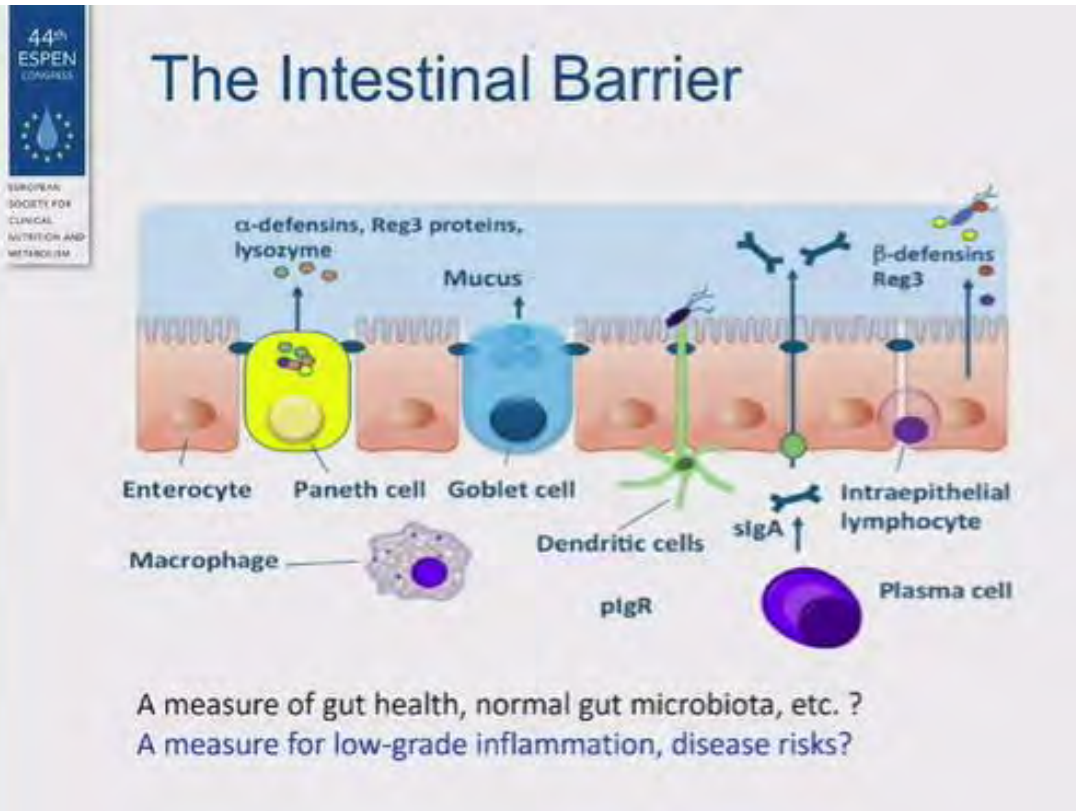


Topics

- 1. Structure and function of the intestinal barrier**
2. Nutrition and other regulators of the intestinal barrier
3. "Leaky gut": consequences for health
4. Therapeutic Options: Nutrients and more

Az előadásban Stephan Bischoff professzor úr 2022 ESPEN konferencián bemutatott képanyagát használtam fel.

Az intesztinális barrier összetétele és szerepe



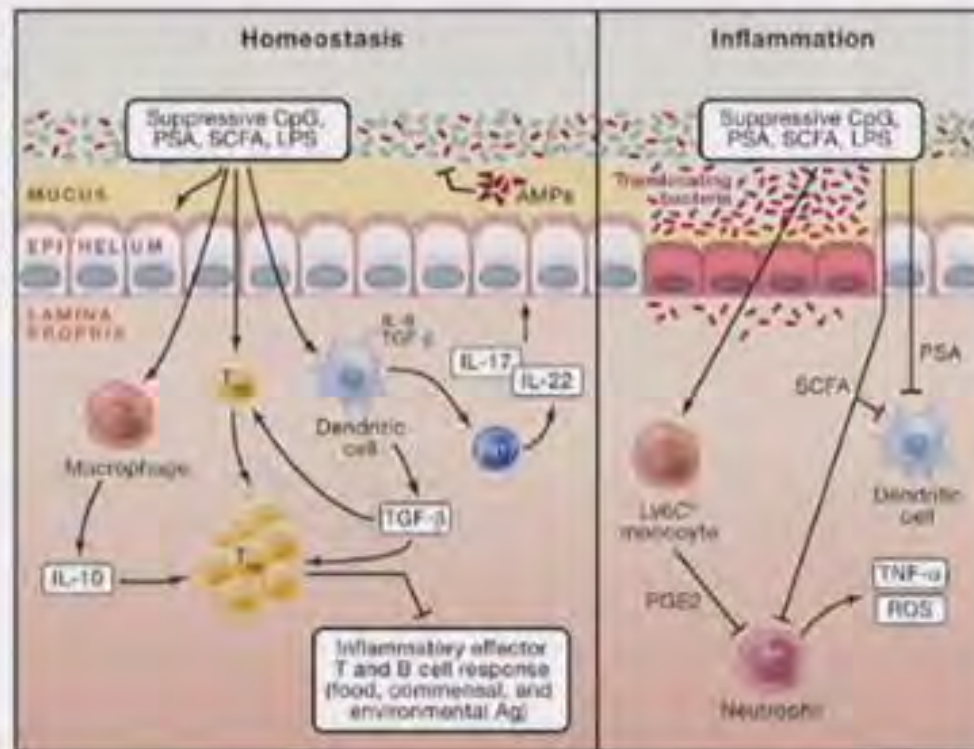
- Funkcionális egység, mely elválasztja a bél lumenét a belső szervezettől
- A legnagyobb felület, mely a külvilággal érintkezik (400 m²)
- Fő feladata: tápanyagok, lipidek felszívása, védelem
- Mechanikai, immunológiai és antibakteriális védelem



Interaction between intestinal bacteria, intestinal barrier and intestinal immune system

Commensal-derived metabolites can control inflammatory cells.

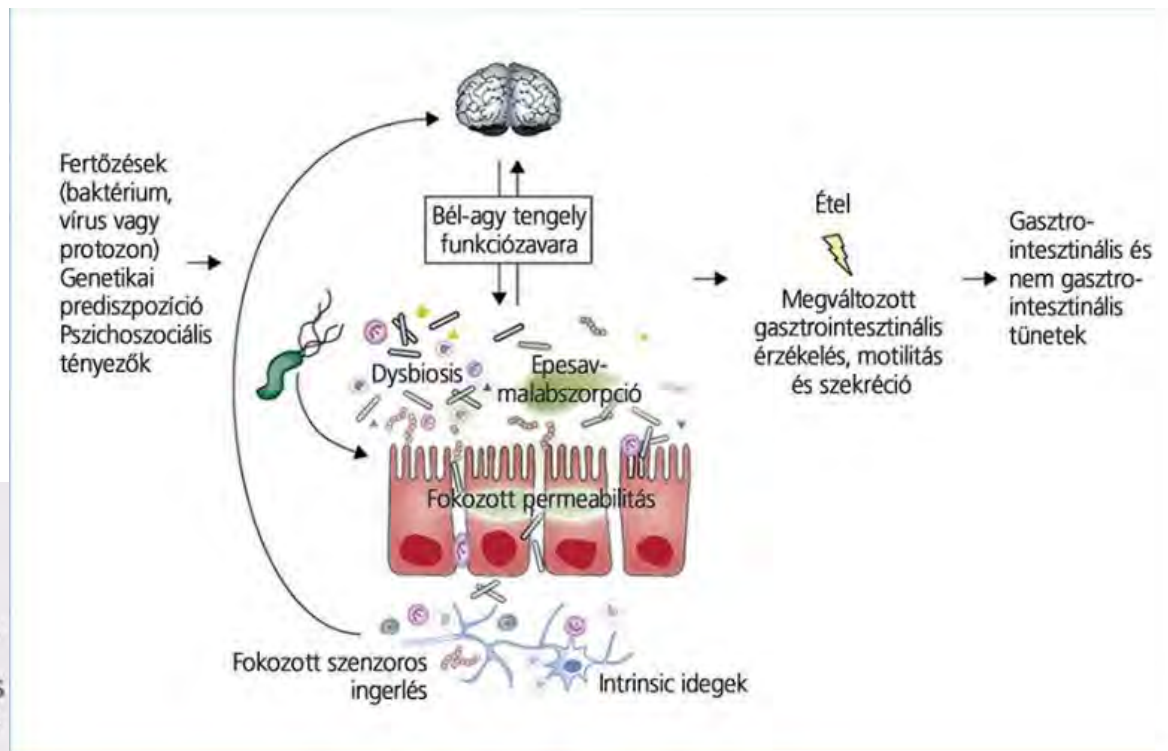
For example, SCFA can inhibit neutrophil activation.



If the intestinal barrier is disturbed, bacterial components penetrate the mucous membrane and the blood.

This leads to inflammation, first in the intestines, later also in the liver and the entire body.

Bél- agy tengely: A központi és az enterális (vagy bél-) idegrendszer közötti kétirányú kommunikáció, összekapcsolja az agy érzelmi és kognitív központjait a perifériás bélfunkciókkal



44th ESPEN CONGRESS
EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL NUTRITION AND METABOLISM

Gut-brain communication

Importance for health?

10%

- Psychological and physical stressors affect the microbiome and the gut barrier
- IBS: irritable bowel syndrome

Via
GI hormones
vagus nerve
Vegetative NS
immune cells

90%

- Changes in the microbiome and "leaky gut" influence emotional behavior
- Implications for cerebral diseases such as autism, anxiety, depression and chronic pain

Az idegrendszer hat a belek motilitására, emésztőenzimek termelésére, szenzoros működésére, ezzel párhuzamosan a bélrendszer hatással van központi idegrendszeri funkciókra, mint gondolkodás, viselkedés, fájdalomérzékelés

Regulation of the intestinal barrier

Exogenous Factors

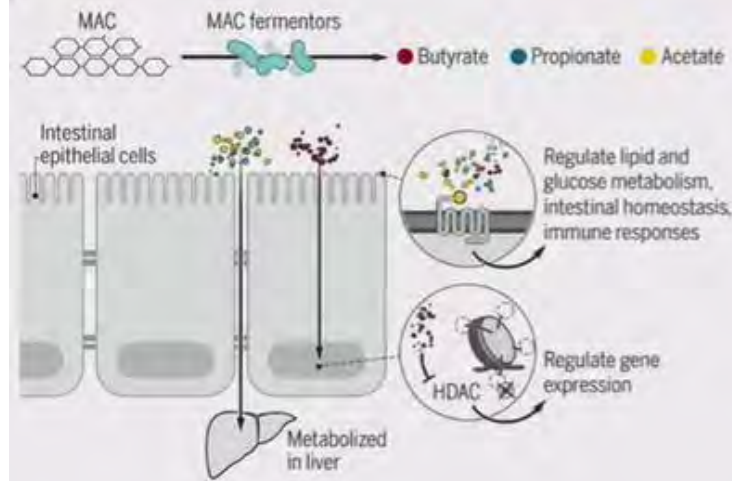
- Infections
- Toxins
- Stress
- Nutrition/Vitamins („Western style diet“) especially sugars
- Prä-, Pro- and Antibiotics
- Life style/Exercise

Endogenous Factors

- Inflammatory mediators
- Defensins, Cytokines
- Serotonin, Histamin
- Proteases
- Neuronal signals
- Perfusion / O₂ Delivery
- Mucus quality
- Endocannabinoid system

MACs: mikrobióták által hozzáférhető, nem emésztő enzimek által bontott szénhidrátok, melyek részt vesznek a mikrobiom és az intesztinális barrier regulációjában

Microbiota-accessible carbohydrates (MACs)

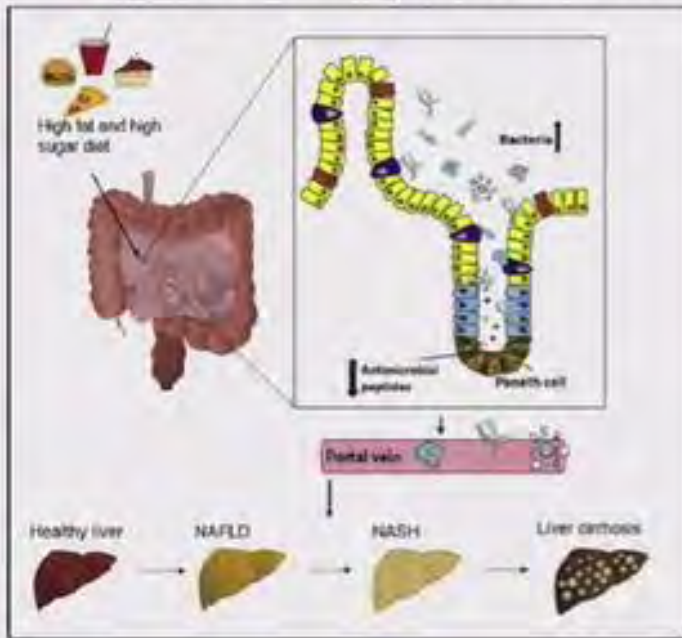


Regulate the intestinal microbiota and the intestinal barrier

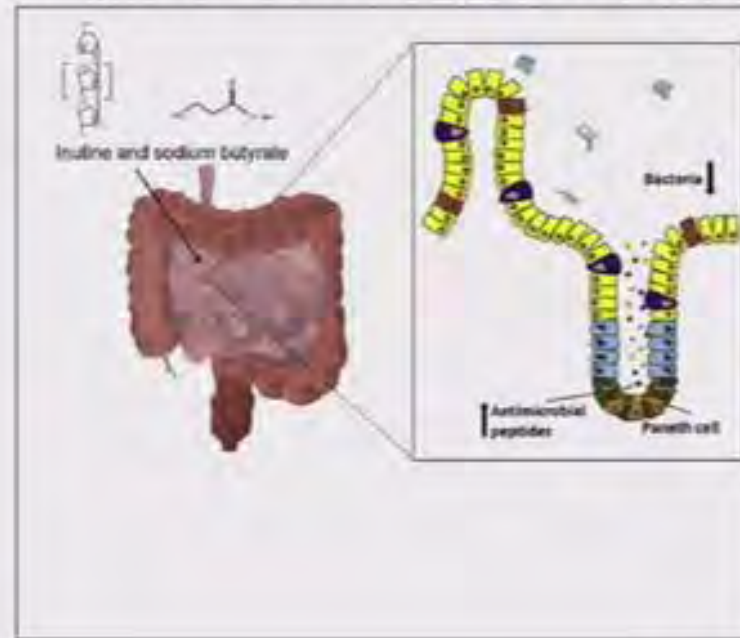
z.B.
Inulin from vegetables
Arabinoxylan from grains
and other fibers

Dietary-induced effects on antimicrobial gut barrier function

A through a diet rich in sugar, fructose and fat



B by the administration of the prebiotic inulin or the SCFA sodium butyrate.



NYUGATI TÍPUSÚ DIÉTA vs. MEDITERRÁN TÍPUSÚ DIÉTA

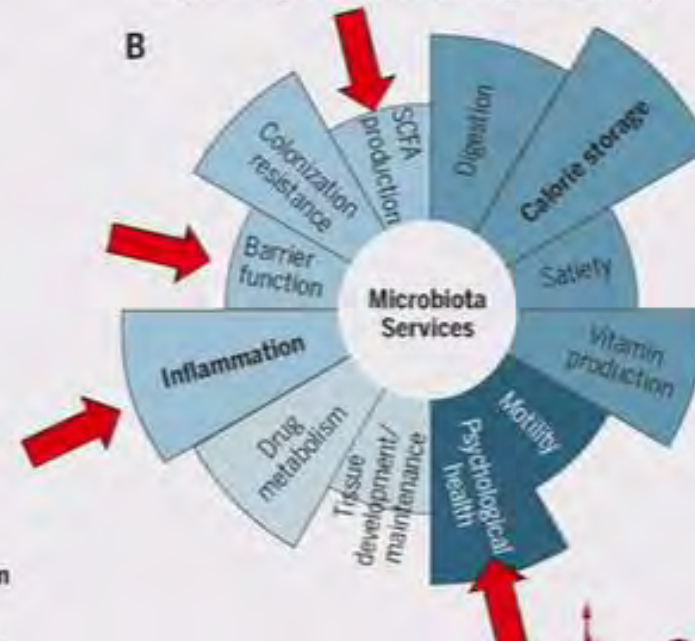
- Bélrendszerünk rendkívül sérülékeny
- A rossz táplálkozási szokások a mikrobiom megváltozásához és barrier funkció elvesztéséhez vezethetnek

Loss of „Microbiota services“ because of dysbiosis and leaky gut

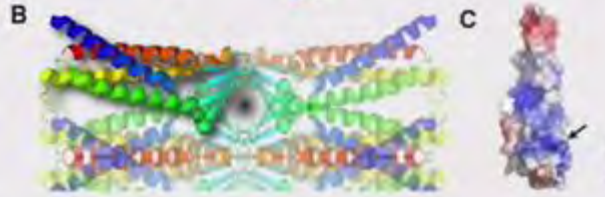
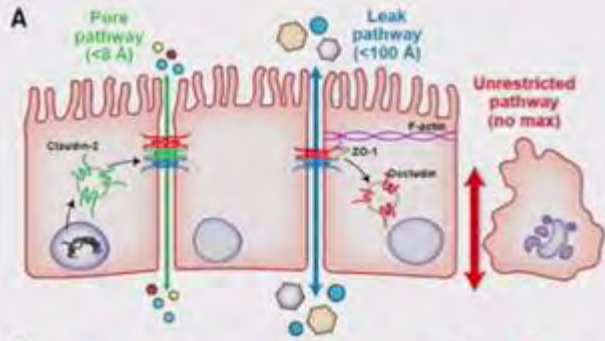
Benefits provided by the gut microbiota



Impaired gut microbiota, e.g. in obesity

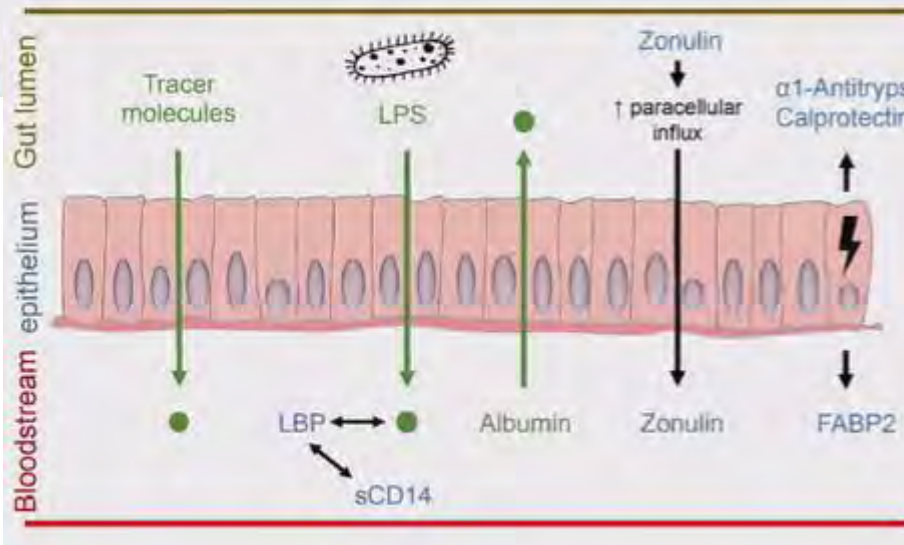


„Leaky gut“



Ribbon diagram of claudins as viewed from the apical aspect of the tight junction.

Methods of measuring intestinal barrier function



In vivo permeability tests

- PEG4000/400
- Lac/Man test
- Lac/Man/Suc - Test
- 53Cr-EDTA

Disadvantages

- time-consuming (5-24h) + cumbersome (urine collection)
- taste + digestive problems
- Possible interactions with other interventions

Biomarkers for Intestinal barrier function?

- **Plasma**
 - LAL assay (LPS)
 - LBP (LPS binding protein)
 - EndoCAb (anti-LPS Ab)
 - sCD14 (soluble cluster of differentiation 14)
 - I-FABP (intestinal fatty acid binding protein)
 - Zonulin
- **Feces**
 - Albumin
 - Alpha-1 Antitrypsin
 - Calprotectin
 - sIgA
 - Zonulin

→ Mouse validation studies
→ Human validation study in 3 cohorts

Biomarkers for Intestinal barrier function

Strong associations with barrier function assessed by the lactulose/mannitol ratio for:



Az intesztinális barrier károsodása számos betegséggel mutat összefüggést

Diseases associated with impairment of the intestinal barrier (examples)

GI

- Helicobacter infection
- Infectious diarrhea
- Crohn's disease
- Ulcerative colitis
- Irritable bowel syndrome
- Food allergy
- Intestinal dysbiosis

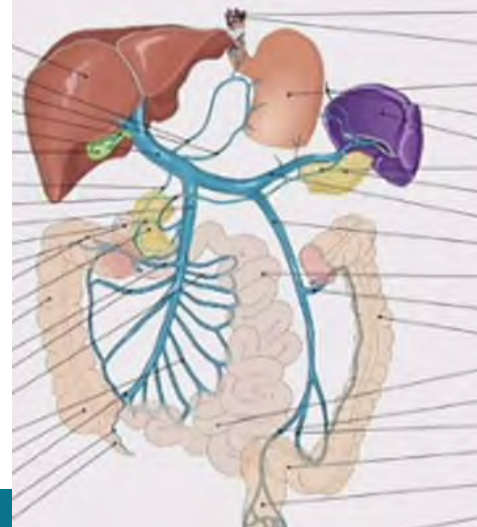
Lung

- respiratory infections
- COPD
- Allergic bronchial asthma

Others

- Chronic inflammatory joint diseases / RA
- Obesity /MetS
- type II diabetes
- hypoperfusion under stress
- Sepsis, SIRS, MOF
- Neurological-psychiatric diseases

Intestinal barrier and metabolic diseases



Characteristics of metabolic diseases:

- overeating and obesity
- Visceral obesity (NAFLD etc.)
- Low grade inflammation

Underlying Mechanisms?

- Overeating not only causes obesity, but also intestinal dysfunction (dysbiosis, leaky gut, etc.)
- The intestinal dysfunction leads to NAFLD and low-grade inflammation

New pathogenetic concepts



What can I do to maintain gut health?

Evidence-based interventions to support / restore the intestinal barrier

- Low-sugar diet
- Low FODMAP* diet (→ irritable bowel syndrome)
- High-fiber diet

- Regular exercise
- Neither underweight nor overweight
- Good mood and joie de vivre

- Probiotics / Prebiotics / MACs
- Drugs?

Zonulin-Antagonist Larazotid

- Larazotide treatment reduced the increased intestinal permeability and blocked the migration of immune cells from the gut to the joints

- Larazotide is already being used in a phase III clinical trial to treat celiac disease, making it an accessible therapeutic for gut-associated diseases such as RA.

Future treatment option for the prevention and therapy of diseases associated with disruption of the intestinal barrier?

Clinical benefits of fibers

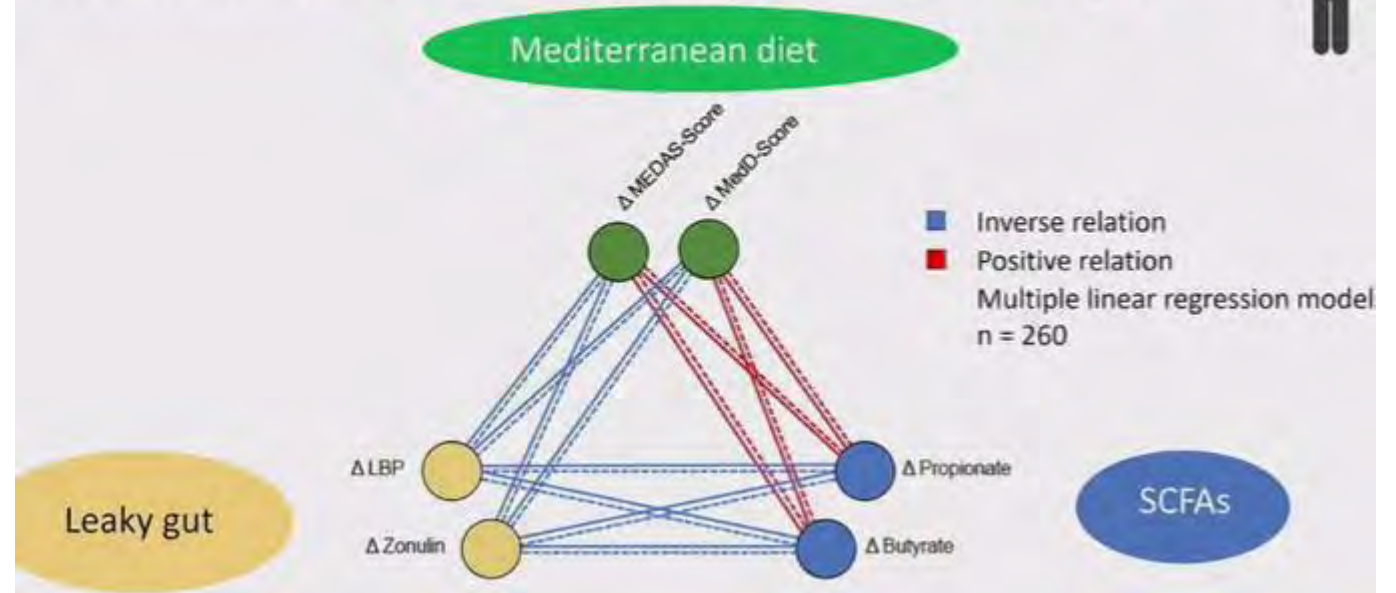
- Prevention of obesity and T2DM
- Prevention of CRC
- Prevention of colitis-associated cancer (CAC)
- Prevention of low-grade inflammation?



A mediterrán diéta alapjai:

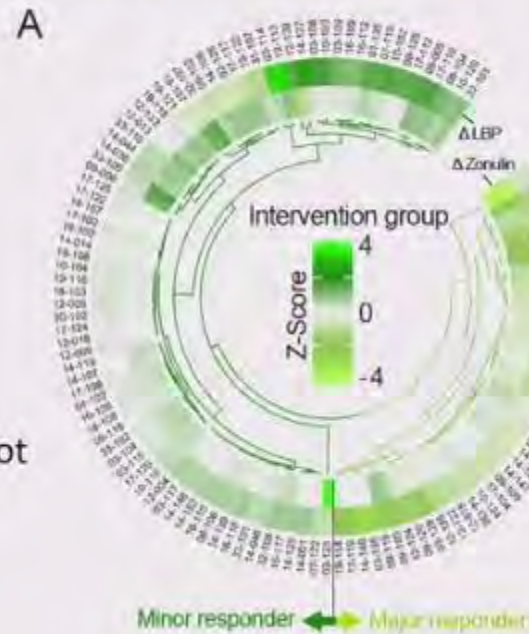
- Sok zöldség és gyümölcs (rostban gazdag)
- Teljes kiőrlésű búzából készült liszt, durumtészta
- Olivaolaj használata
- Sovány húsok, halak (omega-3-zsírsavban gazdag)
- Tejtermékek (sajtok, kefir)
- Napi 2-3 dl vörösbor

Mediterranean diet protects gainst leaky gut

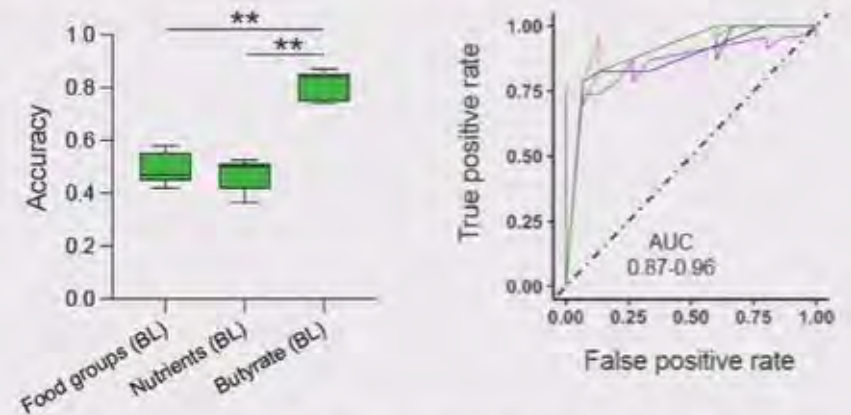


Mediterranean diet induces SCFA

- Despite a very similar diet variable effects on barrier functions
- Individual effect of Mediterranean diet on the intestinal barrier?
- Effect on the intestinal barrier not only dependent on diet?



Prediction of Mediterranean diet effects

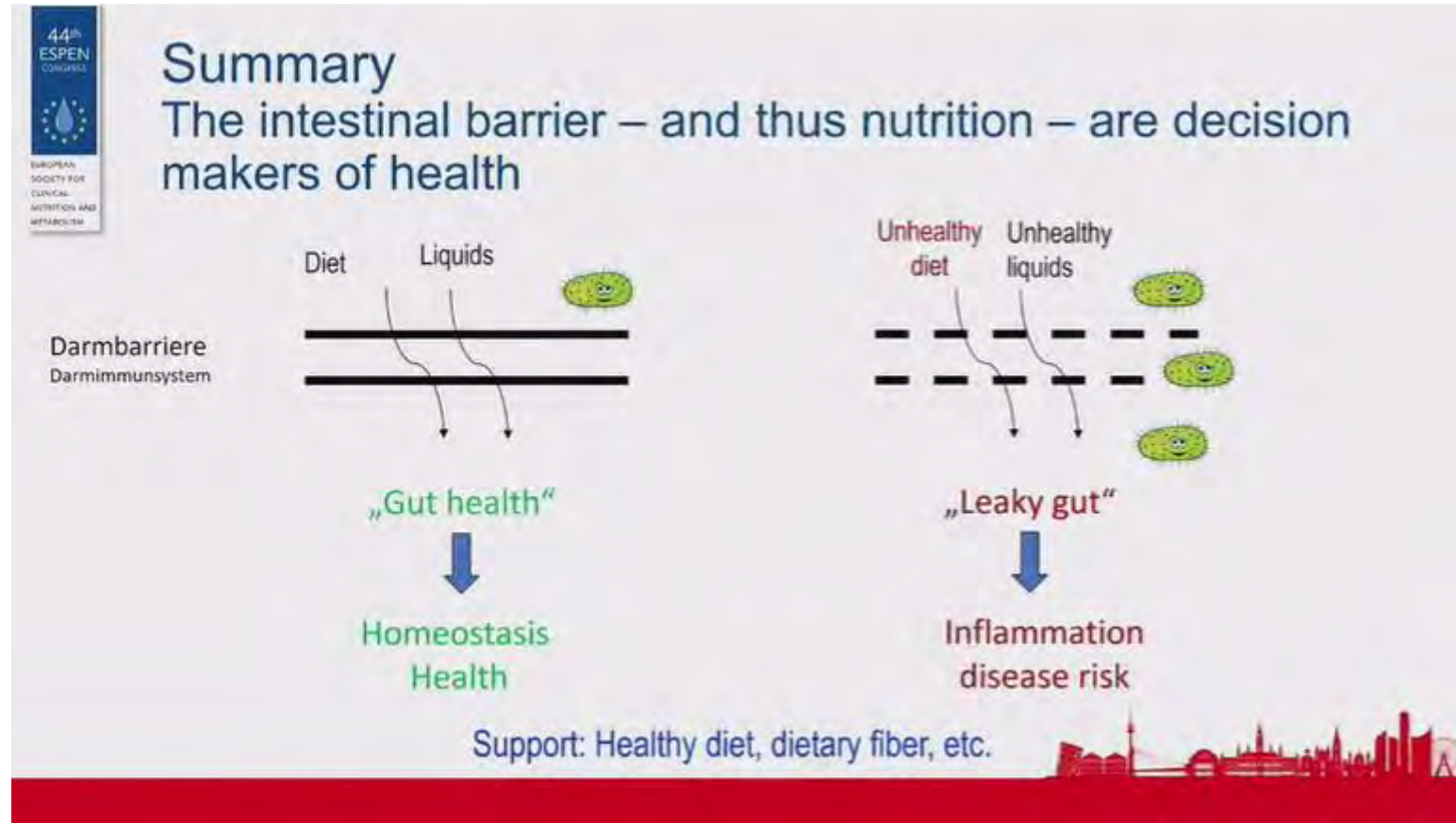


- The butyrate concentration in the feces rather than the details of the diet determine the success of the intervention
- Characteristics of the individual microbiome decide if there is a benefit?
- New approach for personalized nutrition recommendations

Seethaler B, ... , Bischoff SC, *Am J Clin Nutr*, 2022, in press

Összefoglalás:

- Az intesztinális barrier és táplálkozásunk döntő jelentőséggel bír az egészségi állapotra
- Megfelelő diéta és folyadékbevitel melletti megtartott intesztinális barrier funkció alapvető a homeosztázis fenntartásában
- Nyugati típusú diéta esetén az átteresztő bélfal rizikótényező a gyulladásos betegségek kialakulásában



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!