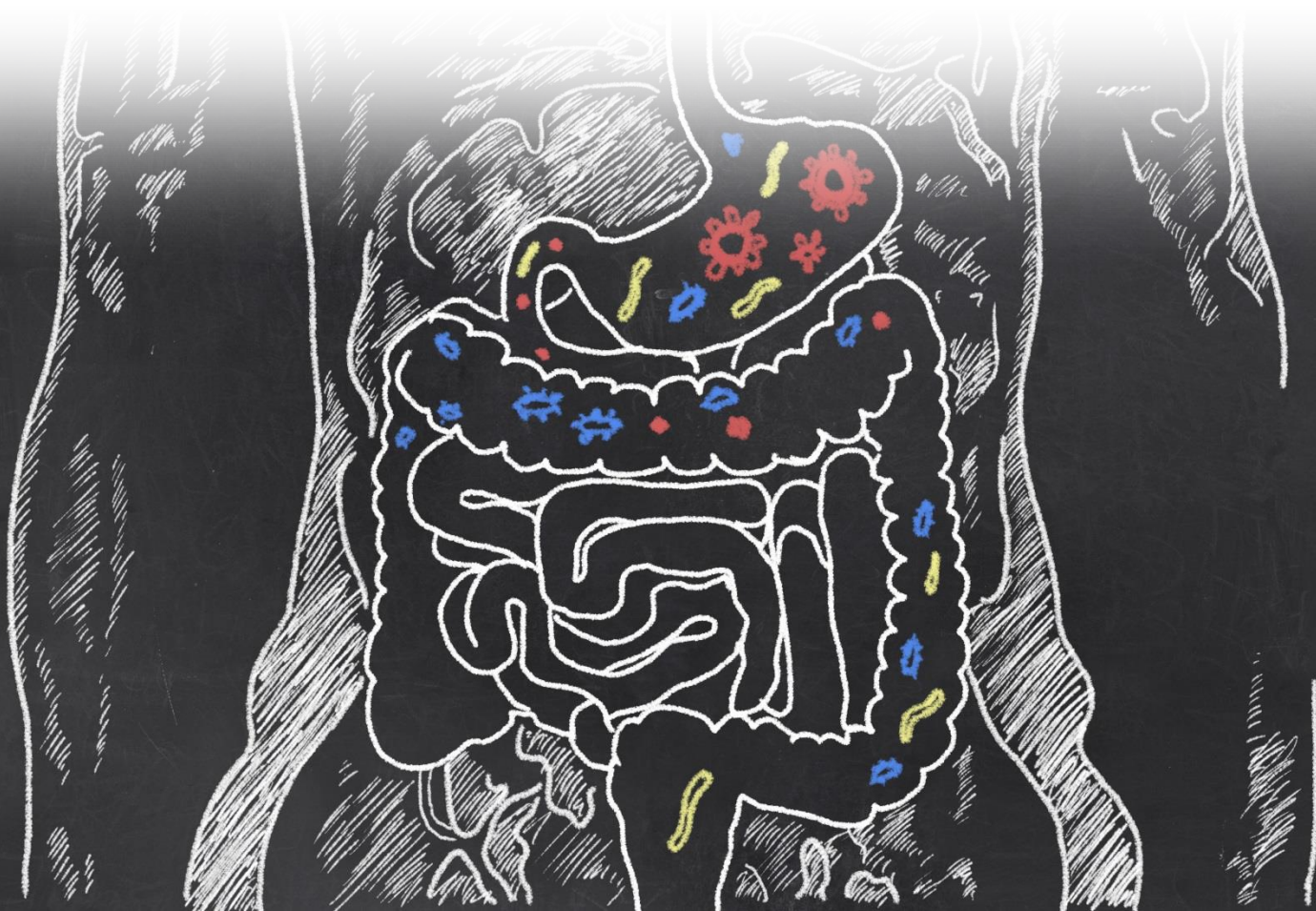


Risk- och nyttoprofil

Interaktioner mellan maten och tarmfloran –
en övergripande sammanställning av
kunskapsläget

Av Maria Egervärn, Cecilia Nälsén, Monica Olsen, Lilianne Abramsson, Nils-Gunnar Ilbäck



Denna titel kan laddas ner från: www.livsmedelsverket.se/publicerat-material/.

Citera gärna Livsmedelsverkets texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Livsmedelsverket, 2018.

ISSN 1104-7089

Foto/Illustration omslag: Mostphotos.

Illustrationer inlaga: Monica Olsen, Livsmedelsverket .

Grafisk produktion: Livsmedelsverket

Innehåll

Förord.....	4
Sammanfattning.....	5
Summary	6
Ordlista.....	7
Inledning	9
Syfte	9
Metodik.....	9
Söksträngar och databaser	9
Avgränsningar	10
Disposition	11
Tarmfloran - individuella skillnader i sammansättning och funktion.....	12
Människans tarmflora.....	12
Mykrobiomet.....	13
Viromet	13
Utveckling av tarmfloran genom livet	14
Post-natala faktorer som påverkar tarmfloran.....	15
Antibiotika.....	15
Maten och matvanors påverkan på tarmfloran	16
Tarmfloras påverkan på hälsan och olika sjukdomar	16
Vad är en hälsosam tarmflora?.....	17
Mikrobiota och tarmens immunfunktion	18
Samband mellan tarmfloran och sjukdom	18
1. Påverkan på tarmfloran av mikroorganismer i maten	20
Mikroorganismer som kan komplettera tarmfloran	20
Fermenterad mat och traditionella probiotika.....	20
Nya generationens probiotika	20
Vad händer i mag-tarmkanalen med mikroorganismer från maten?	20
Hur påverkas tarmfloran av mikroorganismer från maten?	21
Effekt av probiotiska mikroorganismer på tarmfloran	23
Önskade effekter av probiotiska bakterier på tarmfloran.....	24
2. Påverkan på tarmfloran av ämnen i maten	25
Näringsämnen och energigivare	25
Kolhydrater och kostfibrer	25
Fett.....	26
Protein.....	27
Matvanor.....	27
Olika typer av kosten och livsmedel	28
Livsmedelstillsatser	29
Xenobiotika	29
Nanomaterial i kontakt med livsmedel.....	30
3. Tarmfloras påverkan på metabolism av ämnen i maten.....	31

Primära energikällor för mikrobiota	31
Andra energikällor för mikrobiota	31
Metabolism av ämnen i maten	32
Livsmedelstillsatser och tarmfloran	33
Kontaminanter och tarmfloran	33
Tarmfloran metaboliserar kemiska ämnen.....	34
4. Tarmfloras påverkan på upptaget av ämnen i maten.....	35
Tarmens barriärfunktion	35
Enterohepatiska kretsloppet.....	35
Gallsyrors påverkan på upptaget i tarmen.....	35
Ytaktiva ämnens påverkan på upptaget i tarmen.....	36
Upptag och toxicitet av heterocykliska aminer.....	36
Upptag och toxicitet av mykotoxiner	36
Transportproteiner i tarmbarriären och kortkedjiga fettsyror s påverkan på upptaget av ämnen i maten	37
Individuella skillnader i tarmupptag.....	37
Slutsatser	38
Tarmfloran - individuella skillnader i sammansättning och funktion	38
Mikroorganismer i maten och dess påverkan på tarmfloran	39
Ämnen i maten och dess påverkan på tarmfloran.....	39
Tarmfloras påverkan på metabolism av ämnen i maten	40
Tarmfloras påverkan på upptaget av ämnen i maten.....	40
Referenser	42

Förord

Tarmen med sina mikroorganismer – mikrobiotan – utgör ett av kroppens största organ. Den står för en stor del av kroppens metabolism och utgör även en viktig del av immunförsvaret. Senaste årens forskning visar att tarmfloras sammansättning av mikroorganismer och dess funktion också har stor betydelse för hälsan och uppkomsten av sjukdomar. Maten och dess innehåll av mikroorganismer, näringsämnen och potentiellt skadliga ämnen är en av flera faktorer som kan påverka tarmfloran. Frågor som rör tarmfloran är således mycket relevanta för flera av Livsmedelsverkets områden, med samverkans effekter inom såväl nutrition, toxikologi som mikrobiologi.

Tarmfloran är ett forskningsintensivt område och redan idag finns ett stort intresse bland konsumenter om tarmfloran kopplat till mat och hälsa. För att möta den förväntade utvecklingen inom området, har Livsmedelsverket sammanställt kunskapsläget om tarmfloran ur vårt perspektiv som livsmedelsmyndighet, dels på kort sikt – det är viktigt för oss att hålla oss uppdaterade och kan bemöta frågor, och dels på lång sikt – en mångfald livsmedelsprodukter och innovationer kan förutspås inom detta fält. Kunskapsunderlaget kommer att ligga till grund för Livsmedelsverkets fortsatta arbete inom området.

Uppsala, april 2018.

Rapporten har granskats av:
Roland Lindqvist och Stina Wallin, Livsmedelsverket
Charlotta Edlund, Folkhälsomyndigheten
Louise Brunkwall, Lunds universitet

Illustrationer är utförda av Monica Olsen, Livsmedelsverket

Sammanfattning

Livsmedelsverket har i denna rapport, utifrån myndighetens perspektiv, sammanställt kunskapsläget om tarmfloras betydelse inom livsmedelsområdet. Det avgränsade syftet har varit att beskriva interaktioner mellan maten och vår tarmflora, samt identifiera viktiga framtida områden där det är viktigt att bygga upp kunskap. Rapporten utgör därmed en grund för Livsmedelsverkets fortsatta arbete inom området.

Tarmfloran med sin stora genetiska variation är ett av kroppens största organ. Den utgör en viktig del i vårt immunförsvar och står för en stor del av kroppens metabolism, bl.a. genom att bryta ned kostfibrer i tjocktarmen till kortkedjiga fettsyror. De senaste årens forskning har hävdat att en förändring i tarmfloras sammansättning och/eller funktion (dysbios) kan kopplas till flera olika sjukdomar, alltifrån olika gastrointestinala åkommor till onkologiska, metabola, kardiovaskulära, neurologiska, psykiatriska, respiratoriska och autoimmuna sjukdomar. Mycket av dagens forskning fokuserar därför på att utreda mekanismerna för hur dysbios uppträder, vad det innebär fysiologiskt och vad som är orsak och verkan när det gäller eventuella konsekvenser i form av olika sjukdomar.

Tarmfloran kan ses som ett ekosystem som karakteriseras av ett antal dominerande grupper av bakterier som är gemensamma för en viss population, medan det på artnivå är en enorm variation i sammansättningen hos olika individer. Tarmfloran består också av mikrosvampar, protozoer och virus. Kunskapen om dessa organismer och deras betydelse för sammansättningen i bakteriefloran och/eller störningar i tarmslemhinnan är emellertid relativt begränsad. Det är i dagsläget oklart om dessa mikroorganismer har en skyddande roll och/eller kan vara en bidragande orsak till uppkomst av sjukdomar, men antalet vetenskapliga rapporter om dessa organismer ökar. Artsammansättningen och det totala antalet mikroorganismer i tarmen är till viss del genetiskt betingad men beror framför allt på faktorer som matvanor, medicinering, ålder och den omgivande miljön. Mikroorganismer i fermenterad mat och probiotiska produkter kan påverka bakterierna i tarmen och specifika tillsatta bakteriestammar har visats kunna återställa dysbios i varierande grad, t.ex. efter en antibiotikakur.

Bra matvanor med hög andel kostfibrer/kolhydrater men lägre andel fett och animaliskt protein tycks vara kopplade till en tarmflora som är bättre för hälsan. En artrikare tarmflora kan vara en av förklaringarna till detta, enligt flera studier. Maten kan påverka tarmfloras sammansättning på både kort och lång sikt. Nyligen gjorda epidemiologiska studier visar dock att det är svårt att hitta starka samband mellan maten och skillnader i sammansättningen av bakterier. Andra ämnen i maten, som livsmedelstillsatser, organiska miljögifter, tungmetaller och mykotoxiner, kan ha en negativ påverkan på tarmfloras sammansättning och/eller funktion. I de flesta fall har en förändrad sammansättning av tarmfloran inte kunnat kopplas till specifika hälsoeffekter.

Tarmbakterierna kan producera en stor mängd biologiskt aktiva metaboliter av ämnen i maten. Vissa används av olika bakterier, medan andra tas upp och används av värden. Tarmfloran har också förmåga att metabolisera och adsorbera toxiska ämnen och omvandla dem till utsöndringsbara och mindre toxiska former. Inflammatoriska förändringar i tarmen kan uppträda när tarmens mucuslager och sammansättningen av tarmbakterierna förändras av bland annat ytaktiva ämnen i maten. Denna påverkan kan innebära en förändring i tarmbarriärens funktion och därmed ett förändrat upptag av ämnen i maten. Skillnader i tarmfloras sammansättning kan således förklara individuella skillnader i hur ämnen, både nyttiga och potentiellt skadliga, omsätts och tas upp i tarmen.

Summary

In this report, the Swedish National Food Agency has compiled a summary based on its own perspective of what is known about the importance of the intestinal microbiota in the food sector. The defined purpose was to describe interactions between food and our intestinal microbiota, as well as to identify future areas where it will be important to build up more knowledge. The report accordingly constitutes a basis for the National Food Agency's continuing work in this area.

The intestinal microbiota, with its genetic variation, is one of the largest organs in the body. It represents an important part of our immune defence system and is responsible for a large part of the body's metabolism, including breaking down dietary fibre in the large intestine into short-chain fatty acids. Research over recent years has claimed that a change in the composition and/or function of the intestinal microbiota (dysbiosis) can be associated with a number of diseases, including everything from gastrointestinal disorders to oncological, metabolic, cardiovascular, neurological, psychiatric, respiratory and autoimmune illnesses. Much of the current research therefore focusses on investigating the mechanisms by which dysbiosis occurs, its physiological implications and what the cause and effect is in terms of any consequences in the form of various diseases.

The intestinal microbiota can be regarded as an ecosystem that is characterised by a number of dominant groups of bacteria that are common in a given population, while at species level, there is an enormous individual variation in terms of composition of microorganisms. Intestinal flora also contains microfungi, protozoa and viruses. Knowledge about these organisms and their significance in terms of the composition of the intestinal microbiota and/or disorders of the intestinal mucosa is relatively limited. At present, it is unclear whether these microorganisms have a protective role and/or whether they could be a contributory cause of disease, though there is an increasing number of scientific reports focusing on these organisms. The specific composition and total number of intestinal microorganisms is, to a degree, genetically predetermined, though dependent primarily on factors such as diet, medication, age and environment. Microorganisms in fermented foods and probiotic products can affect the intestinal bacteria, and it has been found that specific added bacterial strains can reverse dysbiosis to varying degrees, e.g. following treatment with antibiotics.

Good dietary habits with a large proportion of dietary fibre/carbohydrates but with lower proportions of fat and animal protein seems to be linked to an intestinal microbiota that is better for one's health. Several studies suggest that this may be explained by a more diverse flora. Diet can have both short- and long-term effects on the composition of microorganisms. However, recent epidemiological studies show that it is extremely difficult to establish a strong link between diet and differences in the composition of the bacterial flora. Other substances in food, such as food additives, organic environmental toxins, heavy metals and mycotoxins, may have a negative effect on the composition and/or function of the intestinal microbiota. In most cases, it has not been possible to link a changed composition of microorganisms to a specific health effect.

Intestinal bacteria can produce a large number of biologically active metabolites of substances present in food. Some are used by various bacteria, while others are absorbed and used by the host. The intestinal flora is also able to metabolise and absorb toxic substances and convert them into excretable and less toxic forms. Inflammatory changes in the intestine can occur in response to changes in the intestinal mucosa and the composition of intestinal bacteria caused by for example surface-active substances present in food. This influence may entail a change in the function of the intestinal barrier and consequently a change in the uptake of substances from food. Differences in the composition of the intestinal microbiota may therefore explain individual differences in how substances, both beneficial and potentially harmful, are converted and absorbed into the intestine.

Ordlista

Aerob	Organism som kräver tillgång till syre.
Anaerob	Organism som inte kräver tillgång till syre.
Bakteriofag	Virus som kan infektera bakterier.
Dysbios	Förändring eller störning (obalans) i tarmfloras sammansättning och/eller funktion.
Efsa	Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet.
Fekal transplantation	Metod där bakterier från tarmen hos en individ förs över till en annan individ i syfte att återställa mottagarens tarmflora.
Interventionsstudie	Studie där effekten av en åtgärd undersöks, t.ex. intag av ett specifikt livsmedel eller en behandling.
Invasiv infektion	Infektion där mikroorganismerna har förmåga att tränga in i kringliggande vävnader
Makrolider	Typ av antibiotika som hämmar bakteriernas proteinsyntes.
Metabolism	Ämnesomsättning.
Metagenomsekvensering	Bestämning av gensekvenser och analys av arvsmassan hos alla organismer i en viss miljö, t.ex. bakteriefloran i tarmen.
Metabolit	Ämnesomsättningsprodukt.
Mikrobiom	Alla gener tillhörande mikroorganismerna inom en viss biologisk nisch, t.ex. i tarmen.
Mikrobiota	Alla mikroorganismer – floran – inom en viss nisch, t.ex. i tarmen.
Mykobiom	Alla gener tillhörande mikrosvampar (mögel- och jästsvampar) inom en viss nisch, t.ex. i tarmen
Opportunist	Normalt harmlös mikroorganism som kan orsaka infektion vid speciella förhållanden, t.ex. på grund av nedsatt immunförsvar.
Patogen	Sjukdomsframkallande, mikroorganism som orsakar sjukdom.
Prebiotika	Ämnen som stimulerar tillväxt av eller aktivitet hos gynnsamma bakterier, t.ex. kostfibrer.
Probiotika	Levande mikroorganismer som, när de intas i tillräckliga mängder, ger värden en hälsofördel.
Resiliens	Förmåga hos ett system att återhämta sig eller motstå olika störningar, t.ex. tarmfloras förmåga att hantera en antibiotikakur.
Virom	Arvsmassan (DNA, RNA) i de virusliknande partiklar inom en viss nisch, t.ex. i tarmen.
Xenobiotika	Kroppsfrämmande ämnen, ingår inte i kroppens normala ämnesomsättning.

Tabell 1. Exempel på taxonomisk indelning av bakterier

Rike	Bacteria	Bacteria	Bacteria	Bacteria
Fylum/Division	Firmicutes	Firmicutes	Bacteroidetes	Bacteroidetes
Klass	Bacilli	Clostridia	Bacteroidetes	Bacteroidetes
Ordning	Lactobacillales	Clostridiales	Bacteroidales	Bacteroidales
Familj	Lactobacillaceae	Clostridiaceae	Bacteroidaceae	Prevotellaceae
Genus (släkte)	Lactobacillus	Clostridium	Bacteroides	Prevotella
Art	Lactobacillus plantarum	Clostridium difficile	Bacteroides fragilis	Prevotella copri

Inledning

Syfte

Risk- och nyttoprofilen innebär en genomgång av relevant litteratur för att sammanställa kunskapsläget om tarmfloran ur Livsmedelsverkets perspektiv. Syftet är att:

- beskriva hur maten påverkar tarmfloras sammansättning och funktion och hur detta i sin tur påverkar hälsan på ett positivt eller negativt sätt samt vilka kopplingar som finns till vissa sjukdomar
 - beskriva hur mikroorganismer, näringsämnen eller potentiellt skadliga ämnen i maten kan påverka tarmfloran
 - beskriva hur en förändrad tarmflora kan påverka omsättning och upptag i tarmen av ämnen i maten
- ta fram ett underlag för att identifiera möjligheter och utmaningar förknippade med utvecklingen inom området och som kan ha betydelse för Livsmedelsverkets verksamhet
- ta fram ett underlag för att sammanställa förslag på hur Livsmedelsverket ska fortsätta arbetet inom området

Metodik

Söksträngar och databaser

Underlaget bygger på vetenskapliga data från publicerad litteratur, framförallt nyligen publicerade översiktsartiklar. Sökningar gjordes under april till september 2017 i databaserna FSTA, PubMed och/eller Science Direct enligt Tabell 2. Urvalet av relevant litteratur gjordes utifrån titel och abstracts. I vissa fall användes också facklitteratur och artiklar som hittats genom referenslistor i den samlade litteraturen. Det bör understrykas att antalet publicerade artiklar i ämnet är mycket stort varför urvalet av artiklar för denna översikt på intet vis är heltäckande.

Tabell 2. Söksträngar, antal träffar och urval.

Söksträngar (inklusive eventuellt tidsintervall)	Databas	Antal träffar	Mest relevanta träffar
("Microbiota"[Mesh] OR "Gastrointestinal Microbiome"[Mesh] OR microbiota[Title/Abstract] OR microbiome[Title/Abstract]) AND (gut[Title/Abstract] OR gastrointestinal [Title/Abstract] OR intestinal [Title/Abstract]) AND (diet[Title/Abstract] OR dietary[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract]) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "2017/04/20"[PDAT]) AND probiotic*[Title/Abstract] AND (review OR metaanalysis)	PubMed	132	10
microbiome in All Content AND probiotic in All Content AND food in All Content	Nature	247	9
microbiome in All Content AND probiotic in All Content AND food in All Content	Cell Press	100	9
Raw food AND Microbiome	PubMed	3	1
pub-date > 2016 and TITLE-ABSTR-KEY(microbiota) and TITLE-ABSTR-KEY(fungi)	Science direct	17	1
dietary interventions[Title/Abstract] AND microbiota[Title/Abstract]	PubMed	97	8
mycotoxins[Title/Abstract] AND microbiome[Title/Abstract]	PubMed	5	1
pub-date > 1999 and TITLE-ABSTR-KEY(mycotoxin*) and TITLE-ABSTR-KEY(microbiome)	Science direct	1	1
Microbiota (2016 -2017)	Trends Food Sci Technol	67	1
Gut microbiome[Title/Abstract] AND Candida[Title/Abstract]	PubMed	13	1
Penicillium[Title/Abstract] AND gut[Title/Abstract]	PubMed	25	1
(microbiota[Title/Abstract] or microbiotics[Title/Abstract] or microbiome[Title/Abstract] AND (gut*[Title/Abstract] AND (diet[Title/Abstract] or food[Title/Abstract]) AND (human or humans) AND (Europe OR America OR Canada) AND (review[Publication Type]) AND ("2011/01/01"[PDAT] : "2017/05/08"[PDAT])	PubMed	66	4
Microbiome AND immune AND review	PubMed	200	10

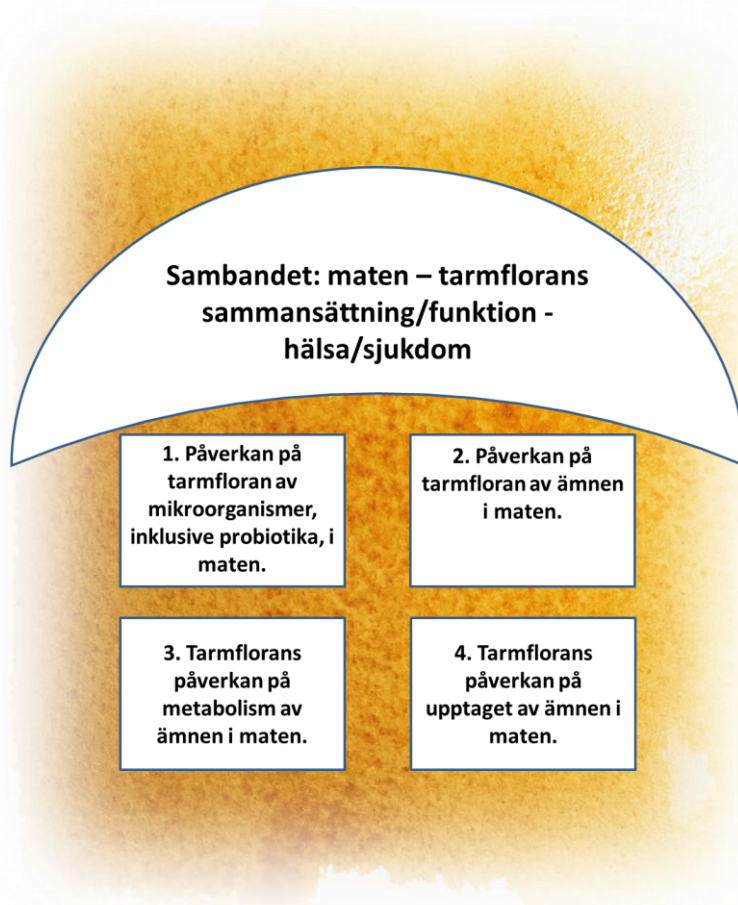
Avgränsningar

Underlaget tar inte upp livsmedelsburna patogener som kan orsaka mag-tarminfektioner. Däremot ingår att beskriva hur tarmfloran kan skydda värden mot infektioner orsakade av sådana patogener. Livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens finns beskrivet i en separat rapport av Livsmedelsverket (Egervärn och Ottoson, 2016) och tas inte upp i underlaget. De delar som rör läkemedel och klinisk behandling av sjukdomar, t.ex. fekala transplantationer, är utanför Livsmedelsverkets ansvarsområde och ingår därför inte här. Av samma anledning ingår inte heller någon djupare beskrivning av kunskapsläget om sjukdomar med koppling till en förändrad/störd tarmflora. Inte heller ingår de delar av människans mikrobiota som inte direkt är relaterat till livsmedel/hälsa såsom hudens mikrobiota. Forskningen på tarmfloran hos för tidigt födda barn är ett aktuellt område, men har exkluderats här.

Disposition

Risk- och nyttoprofilen utgörs i huvudsak av en sammanställning av kunskapsläget om tarmfloran ur Livsmedelsverkets perspektiv. Figur 1 ger en översiktlig bild av de delar som tas upp i rapporten. Det inledande avsnittet ger en övergripande beskrivning av tarmfloran liksom hur maten påverkar tarmfloras sammansättning och funktion och hur tarmfloran i sin tur påverkar hälsan samt vilka kopplingar som finns till vissa sjukdomar. Därefter ges en fördjupad beskrivning av hur mikroorganismer (1), näringsämnen eller potentiellt skadliga ämnen (2) i maten kan påverka tarmfloran. I beskrivningen ingår även hur en förändrad tarmflora kan påverka omsättning (3) och upptag i tarmen av ämnen i maten (4; Figur 1). I det efterföljande avsnittet redovisas slutsatser utifrån kunskapsunderlaget.

Figur 1. Schematisk bild av vilka delar av området tarmfloran som beskrivs i underlaget.

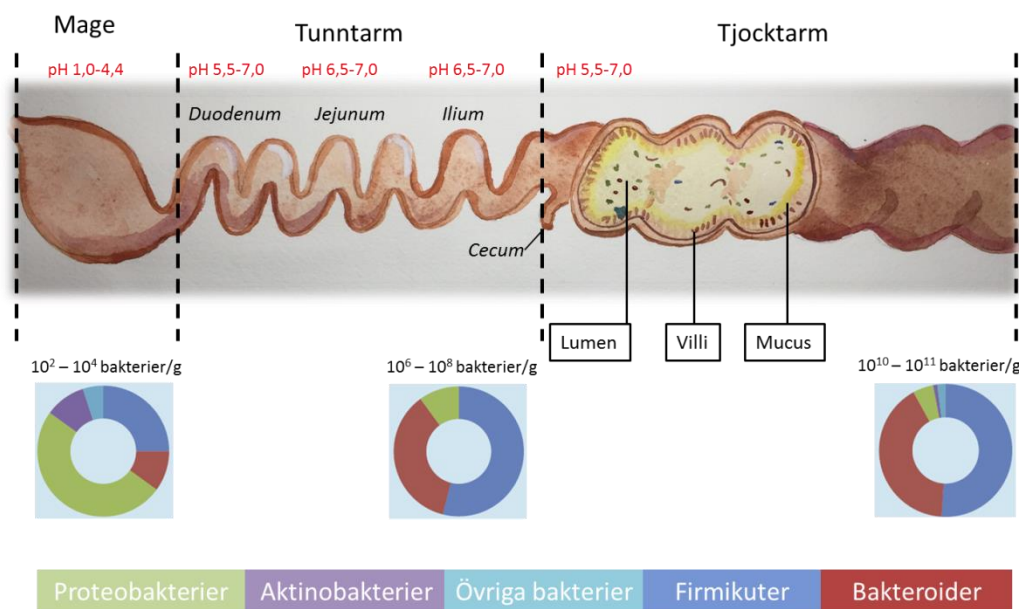


Tarmfloran - individuella skillnader i sammansättning och funktion

Människans tarmflora

Tarmen med sina mikroorganismer (mikrobiotan) utgör ett av kroppens största organ. Totalt finns 10^{13} - 10^{14} mikroorganismer i tarmen, vilket länge uppskattades motsvara ca 10 gånger fler än antalet celler i människokroppen (Savage, 1977). Nyligen omvärderades dock förhållandet mellan tarmfloran och cellerna i kroppen till närmare 1:1 (Sender et al., 2016). I tidigare review-artiklar har det angetts att biomassan av mikrobiotan utgör ca 2 kg (Qin et al., 2010), en siffra som på senare tid ifrågasatts då vissa hävdar att vikten är lägre. Tarmfloran utgörs till största delen av bakterier, men inkluderar även virus, encelliga parasiter (protozoer) och mikrosvampar. Tarmbakterierna hos olika individer består totalt sett av mer än 1000 arter, vilka kan delas in i olika grupper efter släktskap, så kallade fylo (Belizario och Napolitano, 2015; Tabell 1). De flesta bakterier i tjocktarmen (90 procent) tillhör Bacteroidetes (t.ex. Bacteroides, Prevotella) och Firmicutes (t.ex. Clostridium, Lactobacillus) följt av Proteobakterier (t.ex. Escherichia, Klebsiella), Aktinobakterier (t.ex. Bifidobacterium), Synergistetes och Fusobakterier. Eftersom tarmen till största del är en syrefri miljö, är de flesta bakterier strikta anaerober, även om vissa arter tillhörande Proteobakterier eller Aktinobakterier är mer syretoleranta (Browne et al., 2017) (Figur 2).

Figur 2. Variationen i sammansättning och i antal av tarmbakterier i olika delar av mag-tarmkanalen. Modifierat efter Derrien och van Hylckama (2015) och Rosenberg et al. (2013).



Mikroorganismerna i tarmen innehåller totalt mer än 3,3 miljoner proteinkodande gener, vilka utgör det så kallade mikrobiomet. Detta är att jämföra med de ca 23 000 gener som utgör arvsmassan i de kroppsegna cellerna (Belizario och Napolitano, 2015). Dessa resulterande proteiner har viktiga grundläggande funktioner. Tarmfloran står t.ex. för en stor del av kroppens metabolism genom att bryta ned kolhydrater och andra ämnen i maten som vi själva inte kan spjälka. Den producerar också

vitaminer och andra näringsämnen (Rowland 2017). Dessutom har den en viktig skyddande roll, genom att forma och stärka immunsystemet samt försvåra för sjukdomsframkallande mikroorganismer att orsaka infektion (Belizario och Napolitano, 2015; Chen et al., 2017). Senaste årens forskning om tarmfloran har visat att sammansättningen av mikroorganismer både avseende artrikedom och absolut antal liksom dess enorma metabola kapacitet har stor betydelse för vår hälsa och uppkomsten av olika sjukdomar.

Mykobiomet

En mindre del av tarmfloran består av mikrosvampar, det så kallade mykobiomet; ingen människa är fri från svamp. Det finns få uppskattningar av den totala massan mikrosvamp i människa, men denna utgör endast en bråkdel av bakteriemassan. Ofta kan dessa mikrosvampar, t.ex. arter inom släktet *Candida*, utgöra en reservoar av opportunister som även kan vara patogena i det fall att värden, det vill säga i vårt fall människan, fått ett nedsatt immunförsvar eller är försvagad på annat sätt. I motsats till bakterier finns det inget starkt stöd för att mikrosvampar kan utgöra en fördel i samspelet i mikrobiotan, men det är förhållandevis lite forskat inom området. Dock har *Saccharomyces cerevisiae* med probiotiska egenskaper använts vid behandling av magsjuka (Huffnagle och Noverr, 2013).

Många olika arter av svampar har påvisats i tarmkanalen, men de flesta (ca 75 procent) har bara identifierats i enstaka prov eller studier. Till de mikrosvampar som tillväxer i tarmen hör främst jästsvampar inom släktet *Candida* och *Dipodascaceae* (*Galactomyces*, *Geotrichum*, *Saprochaete*). Jästsvampar inom släktet *Malassezia* och mögelsvamp inom släktet *Cladosporium* kan också etablera sig i tarmen, men deras roll för hälsa och sjukdom är oklar. *Malassezia*-svampen, vars primära nisch är mikrobiotan, kan inte själv tillverka lipider och är därför beroende av en värd för att överleva. Mykobiomet verkar vara mer instabilt än det bakteriella mikrobiomet (Hallen-Adams och Suhr, 2017).

Viromet

Arvsmassan i de virusliknande partiklar som finns i tarmkanalen utgör det så kallade viromet. Det domineras av virus som kan infektera bakterier, så kallade bakteriofager. Eukaryota DNA- eller RNA-virus från människor, djur eller växter har också påvisats, men i betydligt lägre utsträckning. Viromets sammansättning beror på flera faktorer som antingen påverkar viruspartiklarna direkt (infektion) eller förändrar värd bakterierna, t.ex. genom antibiotika eller kosten. Det finns uppskattningsvis 10^{15} fager i magtarmkanalen. Det intestinala viromet är, liksom bakteriefloran i tarmen, unik för varje individ. De flesta fager tillhör ordningen *Caudovirales*, vilken i sin tur består av familjerna *Myoviridae*, *Siphoviridae* och *Podoviridae*. De fag-DNA-sekvenser som påvisats mest frekvent i studier är de som är kopplade till de vanligaste värd bakterierna i tarmen däribland *Firmicutes* såsom *Lactococcus lactis*. Genom att infektera specifika bakteriepopulationer i tarmen kan fager ändra sammansättningen av eller strukturen i tarmfloran och på så sätt spela en roll för hälsa och sjukdom. Kunskapen om det intestinala viromet är dock begränsad jämfört med det man vet om funktionen hos bakterierna i tarmen (Carding et al., 2017).

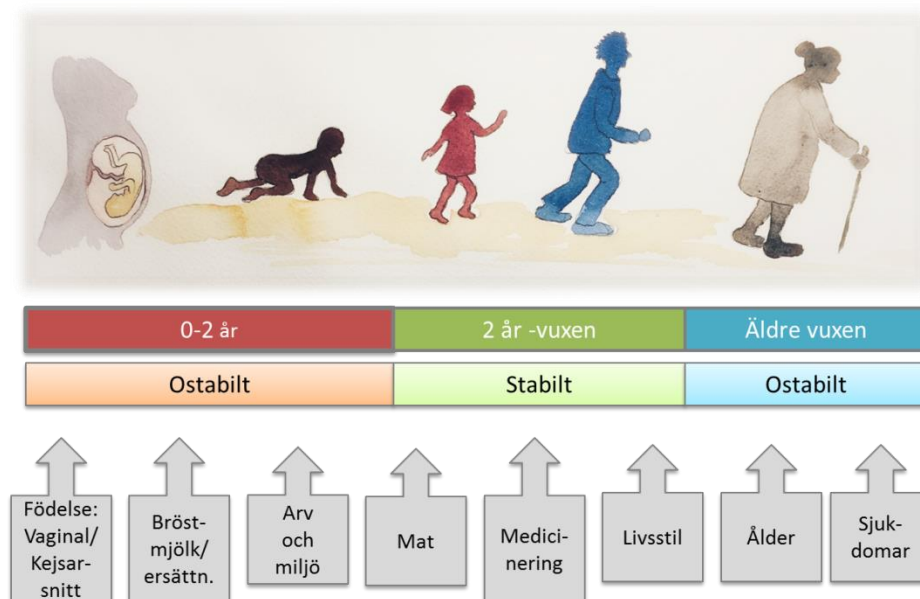
Utveckling av tarmfloran genom livet

Den tidigare uppfattningen om att miljön i livmodern är steril har ifrågasatts under de senaste åren (Mueller et al., 2015; Tamburini et al., 2016). Detta sedan ett flertal studier påvisat bakterier eller bakterie-DNA i t.ex. moderkakan, fostervattnet och navelsträngsblod. Vidare finns hypoteser om överföring via blodet av dessa mikroorganismer från mamman till fostret i samband med vaginala infektioner eller infektioner i munhålan. Fler studier behövs dock för att undersöka om bakterierna i livmodern är levande eller inte, var de härrör ifrån och vad de i så fall har för betydelse för etableringen och utvecklingen av tarmfloran liksom för dess funktion (Mueller et al., 2015; Tamburini et al., 2016).

Barnets första större exponering för mikroorganismer sker vid födseln (Tamburini et al., 2016). Vid vaginal förlösning kommer barnet främst i kontakt med mammans vaginala och fekala mikrobiota. Fakultativt anaeroba bakterier, t.ex. *Lactobacillus*, *E. coli* och *Streptococcus*, koloniserar (vidhäftar i) tarmen och bidrar under de första dagarna till att skapa förutsättningar för en mer anaerob miljö med bakterier såsom *Bacteroides* och *Bifidobacterium*. Vid kejsarsnitt däremot koloniserar barnen initialt med hudbakterier och mikroorganismer från den omgivande miljön, t.ex. *Staphylococcus* och *Propionibacterium*, medan koloniseringen med *Bacteroides* sker senare och i lägre grad (Bokulich et al., 2016; Bäckhed et al., 2015; Mueller et al., 2015). Bäckhed et al. (2015) har visat att tarmfloras sammansättning skiljer sig beroende på förlösningssätt i upp till minst ett års ålder hos svenska barn. En amerikansk studie fann att barn som fötts med kejsarsnitt dessutom hade en lägre mångfald av bakterier i sin tarmflora under de första två levnadsåren (Bokulich et al., 2016). Kejsarsnitt som förlösningssätt har i olika studier kopplats till bl.a. fetma, diabetes och födoämnesallergi senare i livet, men utifrån epidemiologiska data finns i dagsläget inte stöd för ett sådant orsakssamband (Mueller et al., 2015; Tamburini et al., 2016). Under de första veckorna och månaderna utvecklas barnets tarmar gradvis. Skillnaden i sammansättning beroende på förlösningssätt minskar i takt med att tarmfloran utvecklas, miljön i tarmkanalen blir mer anaerob och spädbarnet övergår till fast föda (Bokulich et al., 2016; Browne et al., 2017). Vid 2-3 års ålder har den mikrobiella sammansättningen i barnets tarm, oberoende av förlösningssätt, utvecklats till en stabil, riklig och varierad tarmflora som liknar en frisk vuxen människas, med en flora som domineras av *Bacteroidales* och *Clostridiales* (Bokulich et al., 2016; Tamburini et al., 2016). Även det intestinala viromet börjar etableras efter födseln och utvecklas under de första levnadsåren, parallellt med bakterierna i tarmen (Carding et al., 2017) (Figur 3).

Tarmfloran och dess mikrobiom är till största del stabil under vuxen ålder, vilket gör oss mindre mottagliga för tarminfektioner. Detta trots att tarmfloran ständigt utsätts för främmande mikroorganismer t.ex. genom den mat vi äter. Ett högt bakterieantal och stor artrikedom samt att många gener kodar för samma funktion ("functional redundancy") bidrar till denna motståndskraft, så kallad resiliens. Däremot har många livsmedelsburna organismer, främst bakterier, ett sorts kortvarigt utbyte med tarmens mikrobiota, vilket kan påverka mikrobiotans sammansättning och aktivitet. Denna så kallade temporära mikrobiota är dynamisk och ändrar sig snabbt beroende på vilka mikroorganismer vi exponeras för, vilken mat vi äter och värdorganismens tillstånd. Viktiga och mer välbeskrivna temporära mikrobiotor utgörs av mikroorganismer som ingår i fermenterade livsmedel och probiotika. När vi blir äldre, minskar mångfalden i tarmfloran på nytt, vilket gör den mer mottaglig för förändringar och därmed blir vi också mer känsliga för infektioner i tarmen (Belizario och Napolitano, 2015; Derrien och van Hylckama Vlieg, 2015).

Figur 3. Utveckling och stabilitet hos tarmfloran i olika åldrar och faktorer som påverkar. Modifierad efter Tamburini (2016).



Post-natala faktorer som påverkar tarmfloran

Tarmfloran varierar mellan individer vad gäller artsammansättning och antalet mikroorganismer (Belizario och Napolitano, 2015). Människans arvs massa kan spela en viss roll för tarmfloras sammansättning, men den är begränsad i jämförelse med andra, post-natala faktorer såsom mat, medicinering, ålder och den omgivande miljön (Derrien och van Hylckama Vlieg, 2015). Inte minst kan antibiotikaanvändning, infektioner eller förändring av matvanor tillfälligt störa tarmfloran, vilket kan leda till en störning (obalans) i sammansättningen och i andelen patogena och permanent förekommande bakterier, så kallad dysbios (Browne et al., 2017). En sådan störning kan möjliggöra för bakterier utanför tarmen eller kroppen att etablera sig och om de utnyttjar samma näringsämnen konkurrera ut bakterier i tarmens normalflora.

Antibiotika

En vanlig biverkan av medicinering med antibiotika är att tarmfloran störs, inte minst i tidig ålder när tarmfloran är under utveckling. Upprepad användning av antibiotika till spädbarn och småbarn har också kopplats till predisponering för olika sjukdomar, men några orsakssamband finns inte fastställda (Tamburini et al., 2016). En finsk studie visade nyligen att upprepade antibiotikabehandlingar av 2-7 år gamla barn ger negativ påverkan på sammansättningen och metabolismen av tarmfloran som är under utveckling. Användning av makrolidantibiotika var kopplad till en minskning av gallsalter, en ökning av makrolidresistens och en minskning av artrikedomen i tarmen. Effekten varade så länge som upp till två års tid efter sista behandlingen. Även hälsoeffekter i form av predisponering för astma och ökat BMI observerades (Korpela et al., 2016). Antibiotika kan också ändra balansen i tarmen mellan bakterier, virus och mikrosvampar. Exempelvis kan mikrosvampar inom släktet *Candida* blomma ut på grund av den minskade konkurrensen från bakterier i tarmen och därmed orsaka inflammation av tarmslemhinnan (Huffnagle och Noverr, 2013). Graden av effekt på tarmfloran beror främst på typen av antibiotika – smalspektrum antibiotika påverkar generellt mindre jämfört med bredspektrumpreparat,

farmakokinetiska faktorer som antibiotikakoncentration i tarmen, men även på individuella faktorer (Langdon et al., 2016).

Maten och matvanors påverkan på tarmfloran

Eftersom modersmjölksersättningarna idag är lik bröstmjök till innehållet, är skillnaderna mindre avseende tarmfloras sammansättning hos barn som ammas jämfört med de som får ersättning (West och Hernell, 2008). Emellertid finns vissa skillnader och i den svenska studien av Bäckhed et al. (2015) dominerades tarmfloran hos spädbarn som helammats under fyra månader av *Lactobacillus* och *Bifidobacterium*, medan barn som fått ersättning under samma tid hade högst nivåer av *Clostridium*, *Granulicatella*, *Citrobacter* och *Enterobacter*. En amerikansk studie fann dessutom att barn som fått modersmjölksersättning istället för bröstmjök hade en lägre mångfald av bakterier i sin tarmflora under de första två levnadsåren (Bokulich et al., 2016). Avvänjningen från bröstmjök visades i den svenska studien ha stor påverkan på hur tarmfloran utvecklas från barn till vuxen. Vid ett års ålder dominerades t.ex. tarmfloran av *Lactobacillus* och *Bifidobacterium* hos spädbarn som fortfarande delammades, medan floran hos barn som redan slutat amma i högre grad innehöll olika bakterier tillhörande klassen *Clostridia* (Bäckhed et al., 2015).

Maten – mikroorganismer och kemiskt definierade ämnen, t.ex. näringsämnen och så kallade xenobiotika – och matvanor kan ha betydande påverkan på tarmfloras sammansättning och funktion även senare i livet (Belizario och Napolitano, 2015). Med hjälp av nya analystekniker har senare års studier, i både djur och människa, visat att maten påverkar tarmfloran mer än man tidigare antagit (Veiga et al., 2014). Förändringar av tarmfloras sammansättning har främst studerats på individnivå. Dock visar allt fler studier att förändringar i livsstil och matvanor kan förändra tarmfloran även på populationsnivå (Browne et al., 2017). Mikrobiotan har visats vara mer divers både strukturellt och funktionellt hos populationer i utvecklingsländer jämfört med populationer i urbaniserade områden (Derrien 2017). Hos en folkgrupp som levt isolerad från omvärlden (indianstam i avlägsen del av Amazonas, Sydamerika) påvisades den mest variationsrika tarmfloran som någonsin rapporterats hos människor (Clemente et al., 2015).

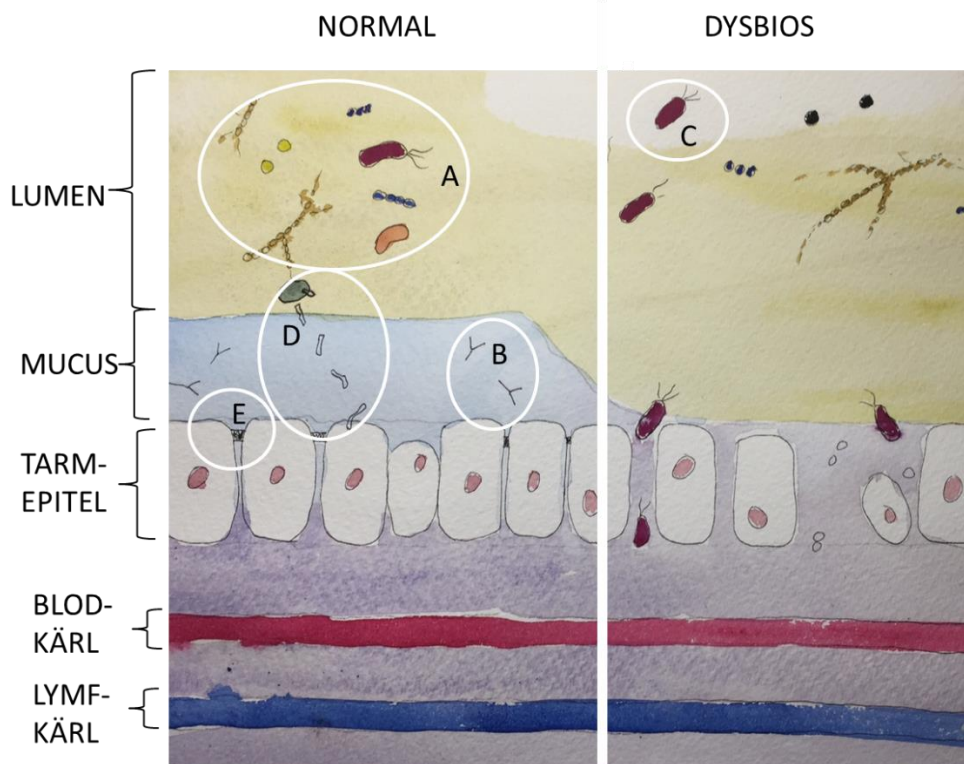
Bra matvanor med hög andel kostfibrer/kolhydrater och lägre andel fett och animaliskt protein har kopplats till en artrikare tarmflora som anses fördelaktig för hälsan, medan sämre matvanor kan medföra både att artrikedomen försämras och att det totala antalet bakterier blir lägre. Många studier är dock baserade på få deltagare samt att olika effekter och extrema skillnader i kosten har testats i olika studier och därför saknas ännu mycket kunskap om matens betydelse för tarmfloran. Maten kan påverka tarmfloran både kortsiktigt och över längre tid (David et al., 2014; Sonnenburg och Bäckhed, 2016). I en mindre interventionsstudie visades att redan efter 24 timmar kan tarmfloras sammansättning påverkas (Wu et al., 2011). Mer omfattande förändringar i tarmfloran verkar dock kräva att matvanorna förändras över längre tid (Wu et al., 2011). Hur vi påverkas av förändrade matvanor kan också bero på tarmfloras sammansättning hos individen innan en kostomläggning startar och vara en av orsakerna till att vi påverkas olika trots samma intervention (Kovatcheva-Datchary et al., 2015).

Tarmfloras påverkan på hälsan och olika sjukdomar

Eftersom det i tarmfloran ingår mer än 1000 arter av bakterier med olika egenskaper, funktion och ämnesomsättning innebär det att sammansättningen av bakterier i tarmen kan ha stor betydelse både för hur ämnen i maten metaboliseras i tarmen samt vilka metaboliter som produceras och kan tas upp och användas av värden. I enlighet med detta har det hävdats i flera studier att både en obalans i tarmfloras sammansättning och en störd funktion påverkar omsättningen av näringsämnen, hur mycket energi som tas upp från maten, mättnadshormoner, omsättning och bildning av gallsalter, kolesterolmetabolism, inflammation i tarmen, tarmens genomsläpplighet och därmed

biotillgänglighet av både nyttiga och potentiellt skadliga ämnen (Eid et al., 2017; Marchesi et al., 2016; Rooks och Garrett, 2016; Rowland et al., 2017; Selber-Hnatiw et al., 2017; Sonnenburg och Bäckhed, 2016; Taguer och Maurice, 2016) (Figur 4).

Figur 4. Schematisk bild över tarmslemhinnan under normala förhållanden och dysbios. Modifierad efter Chan et al. (2013).



*A) Olika mikroorganismer i tarmfloran. B) Antikroppar C) Opportunist
D) Tarmbakterier producerar kortkedjiga fettsyror som fungerar som näring till epitelcellerna.
E) Tåta fogar (eng. "tight junctions") tillsammans med tarmslemhinnan (mucuslagret) fungerar som barriär mot mikroorganismerna i lumen. Om det skadas kan mikroorganismer tas sig igenom epitelet, orsaka inflammation, tas upp i värden och orsaka sjukdom (dysbios).*

Vad är en hälsosam tarmflora?

En hälsosam tarmflora och dess mikrobiom har beskrivits i termer som:

1. ideal sammansättning av mikroorganismer med avseende på antal och artrikedom
2. en gennupsättning som ger en gynnsam funktionell profil
3. ekologisk stabilitet, det vill säga förmågan hos tarmfloran att motstå förändring genom yttre påverkan (resiliens) (Bäckhed et al., 2012).

Typiskt för en hälsosam tarmflora är t.ex. en stor mångfald avseende artrikedom, medan däremot en mer homogen tarmflora är förknippad med dysbios (Belizario och Napolitano, 2015). Det är dock inte klarlagt vilken sammansättning och funktion som definierar en hälsosam mikrobiota och det finns inte heller någon standarddefinition för vad som kännetecknar ett " normalt " eller " friskt " mikrobiom (Kristensen et al., 2016). Internationella kartläggningsprojekt tillsammans med utvecklingen av nya sekvensbaserade tekniker (t.ex. metagenomanalys) har gett oss ny kunskap om tarmfloran hos olika individer och populationer. Bakteriefloren i tarmen kan grovt delas in i ett antal

dominerande grupper av bakterier som är gemensamma inom en viss population, så kallade fyla, såsom Bacteroidetes och Firmicutes. På artnivå är dock variationen i sammansättning hos olika individer enorm (Kristensen et al., 2016). I en undersökning som kombinerat belgiska, nederländska, brittiska och nordamerikanska data om tarmfloran hos friska individer (n=3948) påvisades 664 olika släkten av bakterier (Falony et al., 2016). Av dessa återfanns 17 släkten hos alla deltagare. Variation i bakteriesammansättningen var kopplad till 69 olika faktorer, varav konsistensen på avföringen hade störst korrelation. Sammansättningen korrelerade också till viss del mot ålder, kön, medicinering och matvanor (konsumtion av fiber, frukt och visst typ av bröd). Däremot hade förlossningssätt och amning ingen påverkan på sammansättningen av tarmfloran hos friska vuxna. Den kumulativa påverkan av alla identifierade faktorer förklarade knappt 8 procent av de skillnader man ser i tarmfloras sammansättning av bakterier. Enligt Falony et al. (2016) indikerar det att sammansättningen till en betydande del styrs av faktorer som man idag inte känner till och att det är oerhört svårt att hitta starka samband mellan t.ex. ämnen i maten och tarmfloras sammansättning.

Mikrobiota och tarmens immunfunktion

Immuncellerna i vårt medfödda immunförsvar, vilka finns lokaliserade i tarmens gränsyta mellan värd och mikrobiota, har förmågan att ta emot och förmedla signaler från maten, mikroorganismer och deras metabola produkter (Thaiss et al., 2016). Kortkedjiga fettsyror är bakteriella nedbrytningsprodukter som bildas från fermenterbara fibrer i maten och som finns i stora mängder i tarmen (Correa-Oliveira et al., 2016). Dessa fettsyror används som energikälla för tarmcellerna, men eftersom de påverkar tarmcellernas funktion kan de också fungera som ett signalsystem för kommunikationen mellan mikrobiota och immunsystemet. Fettsyrorna är dessutom viktiga för de vita blodkropparnas utveckling, överlevnad och funktion. Denna påverkan av fettsyrorna via immuncellerna kan således påverka fysiologiska svar i kroppen, balansen i mikrobiotans ekosystem, världens mottaglighet för immunologiskt medierade sjukdomar, samt ämnesomsättningen i kroppen (Rooks och Garrett, 2016).

Samband mellan tarmfloran och sjukdom

Dysbios i tarmfloran har, med olika evidensgrad, kopplats till en lång rad sjukdomar och andra åkommor:

- Gastrointestinala, t.ex. glutenintolerans och annan födoämnesallergi, orolig mage ("Irritable Bowel Syndrome", IBS), magsår
- Onkologiska, t.ex. magcancer, tjocktarmscancer
- Metabola, t.ex. övervikt, fetma, typ 2-diabetes
- Kardiovaskulära, t.ex. högt blodtryck, hjärtsjukdom
- Neurologiska, t.ex. Alzheimers sjukdom, multipel skleros
- Psykiatriska, t.ex. autism, depression
- Respiratoriska, t.ex. cystisk fibros
- Autoimmuna, t.ex. astma, systemisk lupus erythematosus, typ 1-diabetes och inflammatoriska tarmsjukdomar ("Inflammatory Bowel Disease", IBD) såsom ulcerös kolit och Chrons sjukdom (Lynch och Pedersen, 2016)

De flesta studier som påvisat ett samband mellan sjukdomsutveckling och förändringar i sammansättningen av tarmfloran och dess mikrobiom baseras på molekylärbiologiska metoder där ökad eller minskad förekomst av vissa bakterier visat på obalans i sammansättningen och/eller störd funktion. Dessa resultat ger dock begränsad information om den faktiska metabolismen i de specifika bakterierna och huruvida förändringar i tarmfloran skett som kan påverka sjukdomsutveckling. Dessutom är de flesta studier av mikrobiotan utförda i gnagare där man antingen använt bakteriefria

möss med en anatomiskt annorlunda tarm som fått transplantation av fekala bakterier från människa, eller i vissa fall normala möss med en tarmflora som i allt väsentligt skiljer sig från människans mikrobiota. En slutsats man kan dra är att i de fall man kan jämföra anatomiska, fysiologiska och biokemiska förändringar av ett i maten ingående ämne eller mikroorganism som uppträder i normala möss med de som uppträder i bakteriefria djur, beror dessa rimligen på skillnader i tarmfloran och dess mikrobiom. Emellertid, huruvida en dysbios i tarmfloran och en associerad hälsoeffekt har ett kausalt samband eller är en konsekvens av sjukdomen är i de flesta fall svårt att bedöma, både när det gäller data från studier i djur och människa. Mycket av dagens forskning fokuserar därför på att utreda mekanismer och vad som är sambandet mellan orsak och verkan för dysbios och de olika sjukdomarna.

Allt mer data tyder på att mikrosvamparna i mikrobiotan spelar en större roll än vad vi tidigare trott när det gäller tarmslemhinnans hälsa. Speciellt mikrosvampar kan blomma ut när den bakteriella mikrobiotan är utslaget. Utveckling av databaser och analysmetoder för mikrosvamp har legat långt efter de för bakterier, men har blivit mer utvecklade de senaste åren. Detta gör att man bättre kommer att kunna studera mikrosvamparnas roll som skyddande, men också som bidragande orsak, till sjukdomar (Huffnagle och Noverr, 2013). Under 2017 publicerades t.ex. en översiktsartikel som sammanställt faktorer vilka påverkar utveckling av mykobiota hos barn och kopplingen mellan exponering och hälsotillstånd (Ward et al., 2017).

1. Påverkan på tarmfloran av mikroorganismer i maten

Mikroorganismer som kan komplettera tarmfloran

Fermenterad mat och traditionella probiotika

Mjölksyra- och bifidobakterier förekommer naturligt i vår föda och har använts för livsmedelsberedning, t.ex. i fermenterade livsmedel, under årtusenden. De senaste trettio-fyrtio åren har intensiv forskning pågått för att utvärdera dessa bakteriers roll för hälsan i form av så kallade probiotika. Probiotika definieras av FAO/WHO (2006) som ”levande mikroorganismer som, när de intas i tillräckliga mängder, ger värden en hälsofördel”. Probiotiska mikroorganismer har i stor utsträckning tagits fram utifrån deras förmåga att överleva i magtarmkanalen, fästa till epitelceller, hämma patogener m.m. (Derrien och Veiga, 2017). Stammar av olika arter inom släktena *Lactobacillus* och *Bifidobacterium* är de bakterier som traditionellt främst används som probiotika, men även t.ex. stammar tillhörande *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, propionibakterier (*Propionibacterium*) och jästsvampen *Saccharomyces* återfinns i probiotiska produkter.

Nya generationens probiotika

Utvecklingen av odlingstekniker, metoder för meta/genomsekvensering samt verktyg för att modifiera arvsmassan hos mikroorganismer gör det möjligt att ta fram probiotiska stammar med förbättrade och/eller specifika egenskaper utifrån den funktion i tarmfloran som behöver kompletteras. Dessa, så kallade nya generationens probiotika (NGP), ”live biotherapeutic products” (LBPs) eller ”nutraceutics”, är mikroorganismer som identifierats och isolerats från friska människors tarmsystem, men som tillhör släkten och arter som tidigare inte utvärderats i hälsobringande syfte. Stammar tillhörande *Bacteroides* spp., *Clostridium butyricum*, *Faecalibacterium prausnitzii* och *Eubacterium halii* är exempel på organismer vars effekter mot specifika sjukdomar undersöks. Riskerna med att inta sådana produkter är i högre grad outredda, jämfört med traditionella probiotika. Slutsatsen man kan dra är att dessa nya mikroorganismer sannolikt kommer att utvecklas och marknadsföras som läkemedel istället för livsmedel. I definitionen av NGP ingår även genmodifierade probiotiska mikroorganismer (GMM), det vill säga bakteriestammar som manipuleras på genetisk väg till att producera för människans hälsa gynnsamma ämnen. Exempelvis har *Lactococcus lactis* från livsmedel och *Bacteroides ovatus* från magtarmkanalen utrustats med anti-inflammatoriska molekyler, vilka hittills gett lovande effekter i djurstudier (Gosalbez och Ramon, 2015; O'Toole et al., 2017).

Vad händer i mag-tarmkanalen med mikroorganismer från maten?

Mängden bakterier från probiotika eller fermenterad mat som intas varierar mellan 10^8 och 10^{12} cfu (kolonibildande enheter) per dag. Efter intaget möter bakterierna en tämligen tuff miljö i magsäcken. Magsäcken har ett mycket lågt pH (<3) och höga nivåer av pepsin, som är skadligt för de flesta bakterierna och leder till inaktivering och celdöd. I passagen över till tunntarmen ökar pH åter till >6 och bakteriecellerna exponeras för gallsalter, lipaser och enzymer från bukspottkörteln. De bakterier som kan överleva och tillväxa i denna miljö fortsätter ner i tjocktarmen. De flesta analyser av

mänsklig tarmflora härrör från tjocktarmen (faeces) och få data finns därför om vad som händer med bakteriesammansättningen i tunntarmen (Derrien och van Hylekama Vlieg, 2015).

Även syratoleranta jästsvampar tillhörande arter inom *Candida* kan överleva och tillväxa i magsäcken och konkurrerar därmed med laktobaciller i den miljön. Sår och andra skador i magsäcken kan stimulera tillväxt av arter inom *Candida*, en väldokumenterad observation i människor med magsår (Huffnagle och Noverr, 2013). I övrigt är väldigt lite känt kring mikrosvampars roll i tarmen och deras påverkan på tarmbakterierna (Huffnagle och Noverr, 2013).

Hur påverkas tarmfloran av mikroorganismer från maten?

Från kliniska studier på människa kan vissa slutsatser dras om hur mikroorganismer från probiotika och fermenterad mat påverkar mikrobiotan i tarmen. Det kan ske på minst tre olika sätt (Derrien och van Hylekama Vlieg, 2015; Faktaruta 1):

1. Direkta interaktioner mellan temporära mikroorganismer och tarmfloran
2. Direkta förändringar i tarmfloras fysiologiska status
3. Indirekta förändringar i tarmfloras status på grund av att värden producerar/utsöndrar aktiva ämnen

Faktaruta 1: Exempel på hur mikroorganismer i maten kan påverka mikrobiotan i tarmen.

1. Direkta interaktioner mellan temporära mikroorganismer från maten och den permanenta tarmfloran

Många bakterier som finns naturligt i maten har förmåga att snabbt metabolisera kolhydrater till mjölksyra, ättiksyra eller propionsyra. Dessa bakterier påverkar och integrerar i metabola nätverk med permanenta mikroorganismer i tarmfloran och ändrar deras ämnesomsättning. Ofta ses en ökande produktion av kortkedjiga fettsyror. Dessa former av interaktioner innefattar inte enbart nedbrytningen av kolhydrater från maten utan även vissa sockerarter (exopolysackarider, EPS) som produceras av temporära bakterier och som kan fungera som substrat för tarmfloras bakterier. Sådana EPS har bl.a. visats hämma vissa patogener och minska den mikrobiella mångfalden hos gnagare.

2. Direkta förändringar i tarmfloras fysiologiska status

Den andra typen av påverkan är direkt stimulerande eller har hämmande effekter på permanenta mikroorganismer i tarmfloran. Det kan ske genom förändring av miljön i tarmen som i sin tur förändrar den fysiologiska statusen hos vissa mikroorganismer. Mjölksyrabakterier, som har studerats ingående, kan bilda bakteriociner som i laboratorieförsök visats påverka och skifta fördelningen av olika organismer inom bakteriesamhällen såsom tarmfloras. Laktobaciller kan även sänka pH lokalt och detta ger fördelar till vissa arter.

En annan orsak kan vara konkurrens om substrat. På så sett tror man att temporära bakterier från maten konkurrerar ut patogener. Ytterligare en form av konkurrens mot andra organismer (inkl. patogener) kan vara att överta aktiva sites/receptorer.

3. Indirekta förändringar i tarmfloras status på grund av att värden producerar/utsöndrar aktiva ämnen

Den tredje mekanismen beskriver hur bakterier i maten ändrar sammansättningen eller aktiviteten hos de permanenta bakterierna i tarmfloran. Tarmens epitelceller skyddas från tarmens innehåll av bakterier, patogener och antigener av flera värdproducerade komponenter som t.ex. antikroppar (sIgA), mucin (slemämne) och antimikrobiella peptider. Dessa komponenter utgör det första försvaret av tarmepitelet mot mikroorganismer. sIgA-antikroppar utsöndras av B-celler (en typ av vita blodkroppar som producerar antikroppar som kan skydda kroppen mot infektioner) och täcker bakterier i tarmfloran. Studier på friska människor har visat att 24-74 procent av fekala bakterier är täckta med sIgA-antikroppar. Vissa temporära mikroorganismer från maten verkar öka förekomsten av sIgA i faeces.

Mucin bildas i bägarcellerna och består av glykoproteiner, vilka utgör en fysisk barriär mellan tarmhålan och tarmväggen. Den täta inre tunna delen av slemhinnan hindrar passage av bakterier men den yttre tjocka och lösa delen kan koloniserar av bakterier. Laboratorieförsök har visat att vissa temporära mikroorganismer kan öka produktionen av mucin. Mucin kan också utgöra substrat för bakterier som kan bryta ner oligosackarider med hjälp av glykosylhydrolas.

Panethceller i tunntarmen kan bilda antimikrobiella peptider, t.ex. defensiner. Vissa temporära bakterier har visats öka utsöndringen av defensiner. Andra temporära bakterier har förmåga att bryta ned gallsalter, vilka i sin tur har betydelse för sammansättningen av tarmfloran (Derrien och van Hylckama Vlieg, 2015).

Det är svårt att dra slutsatser från kliniska studier av probiotiska mikroorganismer, vilket beror på följande orsaker:

- Olika upplägg av studier: olika stammar av mikroorganismer, doser och varaktighet.
- På vilket sätt man doserat probiotika.
- Referensprover skiljer sig åt; i vissa studier används placebo för att fastställa effekten av intagna mikroorganismer medan andra har jämfört med baslinjeprovet taget innan försöken.
- De flesta studier har gjorts bara på vuxna.
- De flesta analyser av mänsklig tarmflora härrör från tjocktarmen (faecesprover) och få data finns om vad som händer med bakteriesammansättningen i tunntarmen.
- Den analytiska metodiken för att studera förändringar i tarmfloran utvecklas ständigt, vilket innebär att äldre studier inte ger en lika detaljerad bild som dagens teknik (Derrien och van Hylckama Vlieg, 2015)

David et al. (2014) studerade i en mindre interventionsstudie hur människans mikrobiota snabbt kan ställas om då kostens sammansättning förändras radikalt; en helt växtbaserad kost rik på spannmål, baljväxter, grönsaker och frukt samt en animaliebaserad kost bestående av kött, ägg och ost. Förutom den påverkan som ämnen i maten kan ha på tarmfloran (se avsnittet om ämnen i maten), så studerades även nya mikroorganismer som följde med respektive kost och hur dessa påverkade tarmfloran. Den animaliska kosten dominerades av mjölksyrabakterier som återfinns i starterkulturer till fermenterad mat. Förutom mjölksyrabakterier fanns flera arter tillhörande *Staphylococcus*, vilka är vanligt förekommande i fermenterad korv. Vid intag av den animaliska kosten var det tre typer av mikroorganismer som blev signifikant högre i fecesprover från försökspersonerna: *Lactococcus lactis*, *Pediococcus acidilactici*, och *Staphylococcus* spp. Förutom bakterier studerade man även förhållandet mellan mikrosvamp i maten och tarmfloran. Detta är något som annars är bristfälligt beskrivet i litteraturen. I både den växtbaserade och den animaliebaserade kosten återfanns mikrosvampar tillhörande släktena *Candida*, *Debaryomyces*, *Penicillium* och *Scopulariopsis*. Både *Penicillium* och *Candida* intogs i sådana mängder att en signifikant ökning kunde påvisas i fecesproverna. Odling från fecesprover visade också att dessa organismer från mjölkprodukter överlever transporten genom mag-tarmkanalen och kan därmed vara metaboliskt aktiva (David et al., 2014).

Mikrosvampar som påvisas i magtarmkanalen men som inte verkar tillväxa där härrör ofta från kosten. Exempel är arter inom *Penicillium* och *Debaryomyces*, vilka båda finns i fermenterade livsmedel men som inte växer eller växer dåligt vid kroppstemperatur. Å andra sidan verkar jästsvampen *Saccharomyces cerevisiae* och vissa *Aspergillus* från kosten kunna påverka tillståndet i tarmen (Hallen-Adams och Suhr, 2017). Dessutom kan en del *Aspergillus* tillväxa vid kroppstemperaturer, vilket gör det intressant att undersöka vidare hur den påverkar mikrobiotan.

Effekt av probiotiska mikroorganismer på tarmfloran

Mikroorganismer som används som probiotika kan ha en positiv effekt på hälsan (Sanchez et al., 2017). Metaanalyser av randomiserade kontrollerade studier har visat att probiotiska mikroorganismer kan minska risken för antibiotikaassocierad diarré både hos barn och vuxna. Effekten är dock måttlig, samt stam- och dosberoende, och troligtvis antibiotikaspecifik. Det finns också övertygande stöd för att sådana produkter kan förkorta sjukdomstiden med ett dygn för barn med vattnig diarré och akut viral gastroenterit, men inte bakteriell invasiv gastroenterit. Även här är effekten stam- och dosberoende (Livsmedelsverket, 2011; Sanchez et al., 2017).

Det finns däremot inget övertygande stöd för att probiotiska bakterier har någon effekt på sammansättningen av tarmfloran hos friska vuxna personer (Kristensen et al., 2016). Det fastställdes bland annat i en nyligen gjord systematisk genomgång av randomiserade kontrollerade interventionsstudier, vilka använt sekvenseringsmetoder för att undersöka effekter i form artrikedom och absolut antal mikroorganismer. Efter en enstaka störning i tarmfloran i form av t.ex. antibiotikakur eller kemoterapi har man däremot kunnat visa att probiotiska bakterier har en positiv påverkan på tarmfloran hos i övrigt friska personer eller riskpatienter genom att återställa sammansättningen i tarmen (McFarland, 2014). Effekten är dock stamboende och fler studier behövs för att utvärdera vilka probiotiska mikroorganismer som har störst klinisk betydelse. Det finns emellertid inget stöd i litteraturen för att behandling med traditionella probiotiska produkter helt kan återställa en redan kraftigt störd tarmflora, t.ex. hos personer med IBS, ulcerös kolit, antibiotikaassocierad diarré eller annan sjukdom (McFarland, 2014). I vissa randomiserade kontrollerade studier av sådana sjukdomar, främst på patienter med IBS som behandlas med probiotiska mikroorganismer, har man dock påvisat en förbättring eller förändring av vissa bakteriegrupper i tarmfloran (Derrien och van Hylckama Vlieg, 2015; McFarland, 2014). Vad gäller Clostridium difficile-associerad diarré är fekal transplantation en effektiv behandlingsmetod för att återställa en kraftigt störd mikrobiota och därmed tillfriskna (Sanchez et al., 2017). Förhoppningen är att nya generationens probiotika, framtagna specifikt utifrån den funktion i tarmen som behöver kompletteras, ska vara mer effektiva för behandling av patienter med störd tarmflora jämfört med dagens probiotiska produkter (Gosalbez och Ramon, 2015).

Oönskade effekter av probiotiska bakterier på tarmfloran

Biverkningar efter konsumtion av probiotiska bakterier förekommer relativt sällan och är då oftast milda och kopplade till matspjälkningssystemet med symptom som exempelvis obehag eller uppblåsthet i magtrakten (Kligler et al., 2007). Inga allvarliga biverkningar har hittills rapporterats hos friska spädbarn, barn eller vuxna. En bidragande orsak till det kan vara det bedömningsunderlag, "Qualified Presumption of Safety" (QPS), som Efsa (2013) har tagit fram för mikroorganismer som används som probiotika och i beredningsprocesser, t.ex. i fermenterade livsmedel. Underlaget syftar till att avgöra om det är säkert att använda olika arter/stammar av mikroorganismer i livsmedel, utan att en riskvärdering först behöver göras för varje enskild organism.

Inte heller har några negativa långtidseffekter hittills observerats hos dessa grupper (Stensson et al., 2014). Det behövs dock fler studier på barn om långtidsanvändning av sådana produkter, som omfattar större studiepopulationer och där uppföljningstiden är längre. Vad gäller nya generationens probiotika är biverkningar och långtidseffekter inte klarlagda.

2. Påverkan på tarmfloran av ämnen i maten

Många studier om tarmfloran och ämnen i maten har publicerats under de senaste åren, men det saknas fortfarande mycket kunskap om mekanismer och hälsoeffekter. I många studier presenteras hur tarmfloras sammansättning påverkas av en intervention, men hur och om dessa förändringar i tarmfloran kan påverka vissa tillstånd och sjukdomsutveckling är ännu bara delvis klarlagt. Flera studier är motsägelsefulla och många studier är baserade på få deltagare.

Näringsämnen och energigivare

Kolhydrater och kostfibrer

Kolhydrater är tillsammans med fett och protein våra främsta energigivare från maten (NNR, 2012). Kolhydrater är en stor grupp med olika egenskaper och består av stärkelse, socker, kostfibrer och sockeralkoholer. Det är stärkelse och socker som ger oss mest energi bland kolhydraterna, medan kostfibrer har andra egenskaper. Ämnen (främst fibrer) som inte spjälkats innan de når tjocktarmen kan fermenteras av bakterierna i tarmfloran. De viktigaste produkterna som bildas vid fermentering av kolhydrater är kortkedjiga fettsyror som påverkar olika fysiologiska processer och ofta anses fördelaktiga för hälsan (Koh et al., 2016). De tre vanligaste kortkedjiga fettsyror som produceras i tjocktarmen är ättiksyra, propionsyra och smörsyra, vilka kan bildas via olika vägar. Det har visats att kortkedjiga fettsyror t.ex. skyddar mot inflammation i tarmen (Scheppach och Weiler, 2004). De har också föreslagits vara involverade i kroppens reglering av glukosomsättningen (Kovatcheva-Datchary et al., 2015). Om det inte finns tillräckligt med kolhydrater för bakterierna i tarmfloran, använder bakterierna andra energikällor som kan bilda metaboliter som kan vara skadliga för hälsan. Hur tarmfloran kan påverka metabolismen av ämnen i maten förklaras mer i efterföljande avsnitt.

Kostfibrer har olika fermenterbarhet och de kostfibrer som gärna fermenteras av bakterierna i tarmfloran påverkar tarmfloras sammansättning medan kostfibrer som inte fermenteras eller har låg fermenterbarhet ger bulkeffekt och underlättar tarmpassage (NNR, 2012). Fermenterbarheten påverkas av kostfibrers molekylstruktur och storlek, men också av tarmfloras sammansättning. Kostfibrer räknas till prebiotika eftersom fibrer fungerar som bränsle för tarmbakterierna i och med att de inte bryts ner innan de når tjocktarmen och att de är gynnsamma för tarmfloran. Livsmedel rika på kostfibrer är t.ex. fullkornsprodukter, grönsaker, frukt och bär. Intag av kostfibrer ökar nivåerna av bakterier i tarmfloran som anses gynnsamma för hälsan t.ex. bifidobakterier (Pokusaeva et al., 2011), medan ett lågt intag minskar andelen Roseburiaarter, en typ av Firmicutes (Duncan et al., 2007).

Till huvudtyperna av fibrer räknas så kallade icke-stärkelse polysackarider, resistent oligosackarider, resistent stärkelse och lignin (Faktaruta 2). Det är främst icke-stärkelse polysackarider, resistent stärkelse och resistent oligosackarider som fermenteras av tarmfloran (Flint et al., 2012). Skillnader i fibrernas egenskaper och sammansättning påverkar i sin tur tarmfloras tillväxt och sammansättning. En del resistent oligosackarider som t.ex. inulin och resistent stärkelse ökar tillväxt av Firmicutes (t.ex. laktobaciller), vilka anses gynnsamma för hälsan (Scott et al., 2011; Walker et al., 2011). Olika fibertyper kan påverka bakteriernas produktion av de

olika kortkedjiga fettsyror, t.ex. ger fibrer i havre och resistent stärkelse upphov till att stora mängder smörsyra bildas av bakterierna i tarmfloran (Nyman, 2002).

Faktaruta 2: Kolhydrater och kostfibrer

Nutritionellt kan kolhydrater delas in i två grupper (Asp, 1996; Englyst och Englyst, 2005; NNR, 2012):

- Kolhydrater som bryts ned och absorberas i tunntarmen och ger energi, t.ex. stärkelse och socker. Viktiga stärkelsekällor från maten är bröd, pasta och potatis.
- Kostfibrer, det vill säga kolhydrater som inte bryts ner innan de når tjocktarmen, och därmed bildar substrat för tarmfloran eller underlättar tarmpassage. Huvudtyperna av kostfibrer är:
 - Icke-stärkelse polysackarider, t.ex. cellulosa, hemicellulosa och pektin.
 - Resistent oligosackarider (oligosackarider som inte bryts ned i tunntarmen), t.ex.
 - fruktooligosackarider (FOS) som finns i baljväxter, kål och lök
 - galaktooligosackarider (GOS) som finns i ärtor och bönor
 - Resistent stärkelse (stärkelse som inte bryts ned i tunntarmen), t.ex. stärkelse i fullkorn.
 - Lignin och liknande ämnen som också finns i växternas cellväggar.

Cellulosa och lignin är mindre benägna att fermenteras i tarmfloran och bidrar istället till bulkeffekten.

Definitionen på kostfibrer skiljer sig något internationellt (NNR, 2012); (Overby et al., 2013), men de vanligast förekommande fibertyperna har liknande definition. Till kostfibrer räknas oftast polysackarider som finns i växters cellväggar och som inte bryts ner i tunntarmen.

Kolhydrater kan också delas in baserat på sin *kemiska* struktur som molekylstorlek och antal monomerer (enheter med repeterande struktur) (FAO/WHO, 1998; Mann et al., 2007). Baserat på den kemiska strukturen delas kolhydraterna in i socker (1-2 monomerer), oligosackarider (3-9 monomerer) och polysackarider (10 eller fler monomerer). Polysackariderna delas i sin tur in i stärkelse och icke-stärkelse polysackarider ("non-starch" polysaccharides (NSP)).

Fett

Intaget av fett, både mängden i kosten och fettkvalité, kan påverka tarmfloran både genom tillväxt och genom hämning av vissa bakteriestammar, vilket i sin tur kan ha antingen hälsomässiga för- eller nackdelar. Ett högt fettintag är främst förknippat med högre förekomst av fyla Bacteroidetes och Actinobakterier och lägre förekomst av Firmicutes och Proteobakterier (Wu et al., 2011).

I en mindre interventionsstudie av David et al. (2014) jämfördes två typer av kosten där deltagarna under fem dagar åt en växtbaserad kost som bestod av främst spannmål, baljväxter, grönsaker och frukt eller en kost rik på animaliska produkter som bestod av främst kött, ost och ägg. Den animaliebaserade kosten hade en högre fetthalt än den växtbaserade medan den växtbaserade innehöll mer fibrer. Resultaten visade att den animaliebaserade kosten hade större påverkan på tarmfloran än den växtbaserade; 22 bakterieklyster i tarmen förändrades efter den animaliebaserade kosten medan 3 klyster förändrades efter den växtbaserade kosten. Den animaliebaserade kosten ökade antalet galltoleranta mikroorganismer (Alistipes, Bilophila och Bacteroides) jämfört med

baslinjeprovet och antalet Firmicutes som metaboliserar växtpolysackarider (Roseburia, Eubacterium rectale och Ruminococcus bromii) minskade. Författarnas hypotes var att den höga fetthalten i den animaliebaserade kosten orsakade en ökad utsöndring av gallsyra vilket möjliggjorde tillväxt av vissa mikroorganismer, vilket kan leda till dysbios. Studien visade att tarmfloran kan förändras snabbt om vi ändrar vårt matmönster radikalt. Dessutom visade studien att två dagar efter att deltagarna återgått till sina vanliga matvanor, återfick de sin tidigare sammansättning i tarmfloran (David et al., 2014). Således verkar även större förändringar kunna normaliseras snabbt.

Studier på möss visade att en kost med mycket hög andel fett (60 energiprocent) minskade artrikedomen i tarmfloran (Everard och Cani, 2013). Tarmfloras sammansättning hos möss som fått en kost med hög andel fett jämfört med en ”konventionell” kost med mindre andel fett skilde sig mycket. Förekomsten av Akkermansia muciniphila minskade både hos obesa möss och hos möss med typ 2 diabetes. I studien visades också att intag av A. muciniphila hos mössen förhindrade minskningen av antalet arter i tarmfloran och förbättrade den metabola profilen, t.ex. genom en sänkning av blodfetterna. Intaget av A. muciniphila minskade även fettmassa, inflammation och insulinresistens som inducerats av kosten med hög andel fett.

Även fettkvalitén i maten tycks ha betydelse för tarmfloran. I en humanstudie på tvillingar visades att en hög andel enkelomättat fett i maten var relaterad till fler arter av Bacteroides men färre arter av bifidobakterier (Simoes et al., 2013). I en studie på möss som antingen fick en kost med hög andel fleromättat fett eller en hög andel mättat fett påverkades tarmfloras sammansättning och funktion (Caesar et al., 2015). En ökad inflammation och nedsatt insulinkänslighet sågs hos mössen som åt en hög andel mättat fett. Effekterna var kopplade till tarmfloran. En annan studie på möss visade att en kost med hög andel mättat fett ökade tillväxten av delta-Proteobakterier som anses ogynnsamma (gav påverkan på gallsyror och immunsvaret) (Devkota et al., 2012).

Nyligen rapporterades att mikrobiotans betydelse för utveckling av fetma inte bara rör bakterier utan att även mikrosvampar tycks vara involverade. Intag av fettrik kost förändrar inte bara bakteriesammansättningen i tarmfloran utan även sammansättningen av mikrosvampar. Det finns dessutom sannolikt ett samspel mellan svampar och bakterier i tarmfloran och att denna rubbas vid en fettrik kost (Heisel et al., 2017).

Protein

Proteiner som inte spjälkas i tunntarmen kan metaboliseras av tarmfloran (Macfarlane och Macfarlane, 2012). När det inte finns tillräckligt med fermenterbara fibrer, använder bakterierna endogena proteiner, protein från maten eller fett som substrat (Wall et al., 2009). Även om en mindre mängd kortkedjiga fettsyror kan bildas från protein (Russell et al., 2011), är det främst grenade aminosyror som bildas vilka har visats ha en koppling till t.ex. en försämrad insulinkänslighet (Newgard et al., 2009).

Matvanor

Påverkan på tarmfloran av en ”västerländsk kost” (hög andel fett och protein, och låg andel kostfibrer) samt vegetarisk mat tas upp i flera studier, varav de flesta är gjorda på möss. Wu et al. (2011) visade i en humanstudie att maten kan påverka tarmfloran över längre tid. Sett till fylat Bacteroidetes, hade personer som åt en västerländsk kost mer av släktet Bacteroides, medan personer som åt en hög andel fibrer och kolhydrater hade mer av Prevotella. Författaren kommenterar i artikeln att nästa steg är att ta reda på om individer som har mer Bacteroides i tarmfloran har en högre incidens av sjukdomar som är associerat till västerländsk kost. Om vissa bakterier i tarmfloran är involverade i uppkomsten av vissa sjukdomar, skulle det vara möjligt att genom en långsiktig kostförändring förändra tarmfloran och minska risken för vissa sjukdomar.

I den ovan nämnda studien var studiepopulationen västerländsk, men också i studier där populationer från olika länder med stora skillnader i matvanor ingick, har liknande resultat rapporterats. I en ofta citerad men liten studie av De Filippo et al. (2010), vilken omfattade afrikanska och europeiska barn (från Burkina Faso och Italien), innehöll de europeiska barnens mat en hög andel fett, protein och socker och låg andel fibrer medan de afrikanska barnens mat var övervägande vegetarisk bestående huvudsakligen av cerealier, baljväxter och grönsaker och innehöll en hög andel fibrer och kolhydrater och låg andel fett och animaliskt protein. Tarmfloran skiljde sig mycket mellan de afrikanska och europeiska barnen, i de europeiska barnens tarmflora dominerade Firmicutes medan bland de afrikanska barnen dominerade Bacteroidetes och särskilt Prevotella. De afrikanska barnen hade en signifikant större artrikedom i sin tarmflora vilket anses hälsomässigt fördelaktigt och författarna drog slutsatsen att det främst berodde på matens höga innehåll av fibrer. Dessutom fann man mer av kortkedjiga fettsyror hos de afrikanska barnen. Författarnas hypotes är att en kost med hög andel fibrer och låg andel fett och socker skulle kunna gynna bakterier som producerar kortkedjiga fettsyror och vara en av anledningarna till de hälsomässiga fördelarna med fiberrika livsmedel. Prevotella är en av flera bakterier som har förmågan att fermentera fibrer och producera kortkedjiga fettsyror. I studier med vegetarianer är det också visat att Prevotella dominerar jämfört med personer som äter en blandkost (Liszt et al., 2009; Wu et al., 2011).

Från den belgiska, epidemiologiska studien av Falony et al. (2016) rapporterades att olika faktorer, där också matvanor ingick, endast förklarade knappt 8 % av skillnaderna i sammansättningen i tarmfloran. Bland kostfaktorerna hade fiberintaget störst betydelse liksom typ av bröd och intag av frukt. En holländsk populationsbaserad studie där man bland annat undersökte samband mellan kostfaktorer och tarmfloras sammansättning visade på stora individuella variationer (Zhernakova et al., 2016). Konsumtion av fermenterade mjölkprodukter, kaffe, te och rödvin var kopplat till en artrikare tarmflora medan konsumtion av mjölk och sockersötad läsk var kopplat till en mindre artrik tarmflora.

Olika typer av kosten och livsmedel

Hos personer med IBS har kosten med lågt innehåll av kortkedjiga fermenterbara kolhydrater, så kallade FODMAP ("fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols") minskat symptomen (Murtaza et al., 2017; Staudacher et al., 2012). Trots minskade symptom sågs en minskning av artrikedomen och den totala mängden bakterier i tarmen, särskilt bland bakterier som är förknippade med antiinflammatoriska egenskaper (Murtaza et al., 2017; Staudacher et al., 2012). Dessa oväntade resultat har författarna ingen förklaring till, men föreslår att andra näringsämnen som inte förknippats med tarmfloran kan vara viktiga för tarmens funktion.

Koständringar för behandling av sjukdomar/intoleranser då vissa livsmedel utesluts, t.ex. glutenfri kost har visats påverka tarmfloran. I en spansk studie visades att en glutenfri kost minskade mängden bakterier som ses som hälsomässigt gynnsamma, t.ex. minskade bifidobakterier och laktobaciller och immunfunktionen i tarmfloran påverkades (De Palma et al., 2009). Betydelsen av påverkan på immunfunktionen är oklar, författarna lyfter fram både positiva och negativa effekter för personer med celiaki.

Även kosten med kolhydratrestriktioner, t.ex. LCHF, verkar minska mängden bifidobakterier och Firmicutes i tarmen (Brinkworth et al., 2009; Duncan et al., 2007; Russell et al., 2011), vilket kan resultera i att mängden kortkedjiga fettsyror (smörsyra) sjunker (Russell et al., 2011). Vad en sådan minskning av smörsyra betyder är dock oklart, men smörsyra är en viktig energikälla för tjocktarmens epitel och en minskning kan därför medföra negativa hälsoeffekter. Russell et al. (2011) visade också att kosten med lite kolhydrater gav en ökad fermentering av protein i tarmfloran

eftersom bakterierna saknade fibrer att fermentera. Detta kan enligt författaren resultera i att produkter med toxiska effekter bildas.

I en interventionsstudie med fiberrikt bröd sågs en koppling mellan glukosomsättning och tarmflora (Kovatcheva-Datchary et al., 2015). Intag av ett kornbaserat fullkornsbröd hos 40 friska individer under tre dagar gav en förbättrad glukostolerans (mindre svängningar i blodglukos) redan efter mindre än ett dygn, vilken var kopplad till *Prevotella copri* som har egenskapen att fermentera komplexa polysackarider. Hos deltagarna med en förbättrad glukostolerans ökade *Prevotella copri* i faeces, men hos några deltagare påverkades inte glukostoleransen efter att de ätit brödet och hos dem hade inte dessa bakterier ökat i faeces.

Livsmedelstillsatser

Det finns idag på marknaden ett trettiotal livsmedelstillsatser som i stor omfattning används som sötningsmedel och emulgeringsmedel i våra livsmedel. Sötningsmedlen sackarin, sukralos och aspartam har hos möss givit en försämrad glukostolerans som är förknippad med tarmfloras sammansättning (Suez et al., 2014). Emulgeringsmedlen karboxymetylcellulosa, polysorbit-80 och karragenan har i djurstudier i stora mängder (1% i dricksvatten) visats kunna ändra sammansättningen i mikrobiotan och därmed inducera en låggradig inflammation i tarmen. Denna inflammation är enligt författarna överensstämmande med de man ser vid metabolt syndrom (metabola sjukdomar) och även med de man ser vid fetma och diabetes (Chassaing et al., 2015; Martino et al., 2017).

Xenobiotika

Många främmande ämnen, så kallade xenobiotika, som kan förekomma i livsmedel har visats kunna påverka tarmen, samt tarmfloras sammansättning och i vissa fall dess funktion. I de flesta fall har dock en förändrad sammansättning av bakterierna i tarmfloran inte kunnat relateras till specifika hälsoeffekter.

- **Heterocykliska aminer:** Det har visats att *Lactobacillus* i människans tarmflora, och även när bakterien förekommer i fermenterade livsmedel, kan binda vissa heterocykliska aminer, en grupp ämnen som kan vara genotoxiska (Carmody och Turnbaugh, 2014). En sådan bindning skulle kunna innebära en minskad exponering och cancerrisk.
- **Organiska miljögifter:** PCB, TCDD och PAHs har i olika studier visats kunna förändra tarmfloran i mus. TCDD har exempelvis visats att dramatiskt kunna öka Firmicutes men minska Bacteroidetes (Lefever et al., 2016).
- **Mykotoxiner:** I en nyligen publicerad review har det hävdats att mucuslagret i tarmen och mikrobiotan är huvudmålet för vissa mykotoxiner (Robert et al., 2017). Sådan påverkan kan innebära en förändrad barriärfunktion i tarmen och att bakterierna mer direkt kan påverka epitelcellerna i tarmen.
- **Arsenik:** Arsenik har visats påverka tarmfloras sammansättning genom att t.ex. andelen Firmicutes minskar och Bacteroidetes ökar (Lu et al., 2014). Hos mus har också förändringar i tarmfloras struktur och sammansättning visats efter intag av arsenik samt att aminosyror används som energisubstrat, vilket anses negativt hälsomässigt (Dheer et al., 2015).
- **Kadmium:** Studier hos mus har visat att intag av låga doser kadmium i dricksvatten minskade andelarna Firmicutes och Proteobakterier och ökade Bacteroidetes, vilket medförde t.ex. en ökad inflammation och försämrad metabolism (Zhang et al., 2015).
- **Bly:** Även gällande bly har studier hos mus visat att sammansättningen i tarmfloran påverkas (Wu et al., 2016), men också att tarmslemhinnan blir tunnare (Lukovac et al., 2014), vilket negativt kan påverka tarmens barriärfunktion.

Nanomaterial i kontakt med livsmedel

Det finns inte mycket publicerat om olika nanomaterial och tarmfloran. Den största andelen forskningsstudier baseras på in vitro modeller och därför vet man mycket lite om deras fysiologiska betydelse. I en översikt av Bouwmeester et al. (2017) beskrivs hur nanomaterial som t.ex. finns i livsmedelsförpackningar kan påverka tarmfloran. Nanomaterialen i artikeln omfattar nanopartiklar av TiO_2 , SiO_2 , ZnO och Ag . Studier visar att tarmfloras sammansättning och bildning av kortkedjiga fettsyror kan påverkas av intag av nanopartiklar, men mer studier behövs inom området för att klarlägga om nanopartiklar påverkar tarmfloran.

3. Tarmfloras påverkan på metabolism av ämnen i maten

Primära energikällor för mikrobiota

Redan i tunntarmen absorberas enkla sockerarter från maten, vilket innebär att de inte kan tjäna som energikälla för mikrobiota i kolon. För att tillföra mer energi till tarmens bakterier kan man öka sitt intag av kostfiber (en typ av så kallad prebiotika), som består av olika sackarider, som bakterierna i tjocktarmen kan bryta ned för energiproduktion. Se även Faktaruta 2 för mer fakta om olika typer av kolhydrater och kostfibrer.

I kontrast till nedbrytbara kolhydrater som främst ger oss energi, kan svårnedbrytbara kolhydrater som kostfibrer inte enzymatiskt brytas ned i tunntarmen eftersom människan saknar dessa enzym. Vissa av dessa kostfibrer tar våra bakterier hand om medan andra förblir onedbrytbara och passerar ut som avföring. Återigen bör påpekas att eftersom bakteriefloran i tunntarmen och tjocktarmen skiljer sig åt så skiljer sig även nedbrytningen av kolhydrater åt mellan dessa delar av vår tarm. I tjocktarmen tas mer komplexa större molekyler omhand medan tunntarmens nedbrytning är mer inriktad mot förhållandevis små kolhydrater (Marchesi et al., 2016). Kostfibrerna som bryts ned metaboliseras av tarmbakterierna till kortkedjiga fettsyror, vilka kan tjäna som energikälla för tarmens epitelceller såväl som viktiga näringsämnen för värden när de absorberas och metaboliseras i levern (Taguer och Maurice, 2016; Turnbaugh et al., 2006).

Denna bakteriella nedbrytning av kostfiber har även visats ge ett mindre bidrag till kroppens energibehov (Livsmedelsverket, 2012; Marchesi et al., 2016). Vid Livsmedelsverket följer man NNRs rekommendation och uppskattar energiinnehållet till 2 kcal/gram fiber. Det har föreslagits att den totala produktionen av kortkedjiga fettsyror samt vilka fettsyror som bildas beror av sammansättningen i tarmfloran och dess mikrobiom (Sonnenburg och Bäckhed, 2016). I samband med metabolismen så bildas även gaser som vätgas, koldioxid och metan, vilket inte är fallet i bakteriefria djur (Benno et al., 2010).

Andra energikällor för mikrobiota

När tillgången på kolhydrater i tarmen tar slut övergår mikrobiota till andra substrat, huvudsakligen protein och aminosyror (Marchesi et al., 2016). Tarmbakterierna förfogar över mycket aktiva peptidaser och bildade peptider och aminosyror kan användas av tarmbakterierna själva men även tas upp och användas av värden för olika immunologiska och fysiologiska funktioner (Neis et al., 2015). Förutom att generera denna källa till energi och byggnadsstenar, spelar tarmbakterierna en betydande roll i produktionen av aminosyror genom *de novo* biosyntes. Tarmbakterierna är viktiga för produktion av kortkedjiga fettsyror, peptider och aminosyror, men även av andra metaboliter som grenade fettsyror, ammoniak, kolin, vätesulfid, aminer, fenoler, indoler och merkaptaner (Macfarlane och Macfarlane, 2012). Baserat på denna omfattande metabolism som sker i tarmfloran har det i litteraturen framförts att bakterier med unik/ovanlig metabolism kan producera även andra ämnen som är essentiella för vissa bakterier i mikrobiotan (Selber-Hnatiw et al., 2017).

Mucuslagret i tarmen omsätts kontinuerligt genom samtidig nybildning och nedbrytning av polysackarider. Denna omsättning kan även påverkas av tarmfloras bakterier. Det har bl.a. visats i djurstudier att tarmväggen är tunnare i bakteriefria djur jämfört med djur med vanlig tarmflora

(Benno et al., 2010). Detta beror troligen på att bildningen av polysackarider i mucosan minskar då det inte finns behov av en skyddsbarriär för epitelcellerna (Cockburn och Koropatkin, 2016). Vid nedbrytningen av mucuslagret bildas förutom polysackarider även olika kortkedjiga fettsyror, t.ex. smörtsyra och ättiksyra, eller andra ämnen som är mer tillgängliga för tarmbakterierna och värdorganismen. Det är således inte bara ämnen som vi får i oss via maten som är energikälla för bakterierna, även rester av bakterierna då dessa dör kan utgöra en energikälla för andra bakterier.

Metabolism av ämnen i maten

En samlad bild av litteraturen visar att tarmfloran har en omfattande kapacitet att metabolisera kemikalier som finns i mat och miljö och att denna förmåga kan härledas till fem huvudfamiljer av enzymer (azoreduktaser, nitroreduktaser, β -glukuronidaser, sulfataser, och β -lyaser). Dessa enzymer har visats vara inblandade i metabolismen av mer än 30 xenobiotika (Claus et al., 2016). Det har även visats att mer än 40 olika läkemedel och kost-relaterade biologiskt aktiva ämnen kan modifieras av tarmbakterierna (Saad et al., 2012).

Det är alltså helt klart att mikrobiota kan producera en omfattande mängd metaboliter där vissa används inom ekosystemet av olika bakterier, medan andra tas upp och används av värden eller utsöndras via urin. Det är sedan mer än 40 år tillbaka känt att vitamin K som normalt ingår i vår kost, även kan syntetiseras av våra bakterier och därmed fungera som en ytterligare leverantör av vitaminet (LeBlanc et al., 2013; Rowland et al., 2017). Detta gäller även vitaminer i grupp B (biotin, kobalamin, folat, nikotinsyra, pantotensyra, pyridoxin, riboflavin, och tiamin) som visserligen finns i vår föda men som även kan produceras av bakterierna i tarmfloran (Rowland et al., 2017).

Det har visats att fosfatidylkolin, som finns i ost, skaldjur, ägg och kött kan metaboliseras av tarmbakterierna vilket resulterar i höga blodnivåer av trimetylammin (TMA) och dess oxiderade form (TMAO) (Eid et al., 2017; Sonnenburg och Bäckhed, 2016). Dessutom verkar individer som äter mycket rött kött ha högre nivåer av TMAO än icke köttätare (Eid et al., 2017). Höga TMAO-nivåer ser i vissa studier ut att påverka utfallet negativt vid hjärt-kärlsjukdom (Sonnenburg och Bäckhed, 2016).

Polyfenoler är fenoliska ämnen som det finns rikligt av i frukt och grönsaker. De har flera positiva hälsoeffekter, t.ex. verkar de som antioxidanter. Till polyfenolerna räknas fenoliska syror, flavonoider, stilbener, lignaner och secoiridoider (Marin et al., 2015). Fullkornsprodukter innehåller bland annat lignaner. De flesta polyfenoler spjälkas inte i tunntarmen utan passerar till tjocktarmen där bakteriell nedbrytning av dessa ämnen sker (Duda-Chodak et al., 2015). För att polyfenolerna ska kunna ge en positiv hälsoeffekt behöver de antagligen metaboliseras av bakterierna i tarmfloran till biologiskt aktiva ämnen (Rowland et al., 2017). Beroende på den kemiska strukturen har polyfenolerna olika egenskaper och metaboliseras av olika bakterier.

I interventionsstudier med polyfenoler har man fått stora individuella resultat i polyfenolernas absorption och metabolism, vilket forskarna tror beror på skillnader i deltagarnas tarmfloror (Quartieri et al., 2016; Rowland et al., 2003; Tomas-Barberan et al., 2014). Detta medför att polyfenolernas hälsoeffekter kan variera mellan individer och det har visats att en del personer inte får någon effekt alls av polyfenoler (Quartieri et al., 2016).

Frukt, grönsaker, spannmål och kaffe innehåller bland annat betydande mängder av polyfenolen konjugerad hydroxycinnamat klorogensyra som för att bli en biologiskt aktiv substans behöver brytas ned av enzymet cinnamoyl esteras (Carmody och Turnbaugh, 2014). Detta enzym finns emellertid inte hos människor men i flera av våra tarmbakterier som Bifidobacterium, Lactobacillus och Echerichia (Ozdal et al., 2016). Således kan bakterierna sannolikt möjliggöra omvandling av många klasser av fenolära ämnen som flavonoider, isoflavonoider, lignan, fenolsyra och tanniner till

låg molekylära och biologiskt aktiva ämnen. Oxalat är en annan substans som finns i vegetabilier och därmed ingår i vår kost och som kan vara skadligt för njurarnas funktion om det inte detoxifieras. Denna avgiftning är beroende av mikrobiell nedbrytning (Carmody och Turnbaugh, 2014).

Enligt Benno et al. kan bakterierna i tarmen reducera kolesterol som finns i maten till icke-absorberbart koprostanol (2010). Möss som inte har någon bakterieflora i tarmen har visats ha högre serumkolesterolnivåer i blodet. Även studier på friska människor har visat att omvandlingen av kolesterol till koprostanol är relaterad till bakteriefloras sammansättning (Benno et al., 2010). Höga serumnivåer av kolesterol är en etablerad riskfaktor för ökad morbiditet och mortalitet (Bohula et al., 2018).

Livsmedelstillsatser och tarmfloran

En grupp av livsmedelstillsatser som i djurstudier visats påverka tarmen och mikrobiotans sammansättning, och därmed framkalla glukosintolerans (minskat glukosupptag i cellerna), är kalorifattiga artificiella sötningsmedel som aspartam (E 952), sukralos (E955) och sackarin (E954) (Suez et al., 2014). Författarna menar även att dessa förändringar i metabolismen kan vara en orsak till fetma och diabetes. Detta är en studie som har fått stor uppmärksamhet, men som behöver upprepas. Sackarin i höga halter har dessutom visats orsaka leverinflammation i möss och författaren menar att orsaken till detta är en förändrad sammansättning och metabolism i mikrobiota, samt en ökad produktion av pro-inflammatoriska metaboliter (Bian et al., 2017). Utökade studier av sackarin har gjorts i både mus och människa som i båda fallen visat förändringar i tarmfloras sammansättning (Suez et al., 2015). I mössen var dessa förändringar förenade med en ökad produktion av kortkedjiga fettsyror och därmed för hela kroppens (systemisk) exponering av fettsyror. Eftersom sackarin anses inert och utsöndras via urinen tror forskarna att den förändrade sammansättningen av tarmfloran och ändrad metabolism berodde på en ökning av bakterier som kan metabolisera sackarin.

Det har även visats att emulgeringsmedel, som är godkända livsmedelstillsatser och som används i stor omfattning i livsmedel (karragenan, karboxymetylcellulosa, polysorbat-80), vid mycket stora intag (1% i dricksvatten) i mus kan resultera i histopatologiska förändringar i tarmen (Chassaing et al., 2015) vilka överensstämmer med de man anser vara typiska för inflammatoriska tarmsjukdomar (Martino et al., 2017). En skillnad i dessa emulgeringsmedel var emellertid att karboxymetylcellulosa orsakade förändrade egenskaper i bakterierna, vilket resulterade i en ökad nivå av biologiskt aktivt flagellin (pro-inflammatoriskt), medan ökningen av flagellin uppträdde mer långsamt vid polysorbat-80 och istället var relaterad till en ändrad artsammansättning i mikrobiotan (Chassaing et al., 2017).

Kontaminanter och tarmfloran

Mykotoxinet deoxynivalenol (DON) är ett av de vanligaste mykotoxinerna och förekommer främst i spannmål, vilket för livsmedelssäkerheten är oroande på grund av dess toxicitet. Det har dock visats i både råttor och gris att det i mikrobiota sker en omvandling av DON till en de-epoxiderad form (DOM-1) och att metaboliten i celltester har en minskad toxicitet (Kollarczik et al., 1994). Fekalt prov med tarmflora från försökspersoner har även visats kunna omvandla DON till DOM-1, vilket innebär en avaktivering av toxinet. DOM-1 har dock inte kunnat hittas hos alla personer vid human biomonitorering vilket man antar bero på skillnader i tarmens mikrobiota. I Livsmedelsverkets egna undersökningar har DON kunnat uppmätas i 94 procent av försökspersonerna medan DOM-1 kunde spåras i 74 procent hos barn men återfanns endast hos 8 procent hos vuxna (Mitropoulou et al., 2018; Wallin et al., 2015). Vidare kan mikrobiotan även avmaskera växtmetaboliten DON-3-β-D-glucoside (D3G) till DON, vilket innebär att även andra DON-relaterade metaboliter kan aktiveras på samma

sätt (Gratz et al., 2013). Det har visats att ett annat mykotoxin, ochratoxin A, orsakar minskad diversitet i tarmfloran hos råttor men ökar den relativa förekomsten av *Lactobacillus* (Guo et al., 2014). Författarna visade dessutom att *Lactobacillus* har en nyckelroll i avgiftningen av ochratoxin A, men att det inte beror på nedbrytning av toxinet utan att det absorberas av bakterien.

Det har i flera vetenskapliga artiklar visats att jordbakterier är kapabla att bryta ned pesticider men om mikrobiota i tarmen även kan genomföra detta är i det närmaste okänt. Baserat på studier i djur och människa har det dock framförts att mikrobiota kan bryta ned organofosfat, en typ av insekticider, till metaboliter som inducerar glukosintolerans och därmed är diabetesframkallande till sin natur (Velmurugan et al., 2017).

Vissa enzymer i humana celler och i tarmfloras bakterier har således förmågan att metabolisera och omvandla xenobiotika till mindre toxiska, biokompatibla och utsöndringsbara former. Polyaromatiska kolväten (PAHs), som bildas när animala livsmedel röks eller grillas, har i flera fall (naftalen, fenantren, pyren, bens(a)pyren) visats kunna modifieras av tarmfloran till östrogena metaboliter som kan ha fysiologiska effekter i kroppen (Van de Wiele et al., 2005).

Tarmfloran metaboliserar kemiska ämnen

Det finns följaktligen ett starkt stöd för att bakterie-beroende metabolism av xenobiotika kan modulera toxiciteten av ämnen som värden exponeras för. Metaboliserande enzym i tarmfloran för xenobiotika hos individer (n=397) i olika åldersgrupper har dessutom visat stora skillnader i individuell kapacitet (Das et al., 2016). Författaren drar slutsatsen att dessa skillnader i metaboliserande enzym och bakteriesammansättning i mikrobiota förklarar skillnader i farmakokinetisk variation mellan individer. Detta innebär att vi har en individuellt olika känslighet för potentiellt skadliga ämnen i vår kost och att en dos av ett ämne som är säker för en individ inte behöver vara det för andra individer.

4. Tarmflorans påverkan på upptaget av ämnen i maten

Tarmens barriärfunktion

Den viktigaste funktionen för mag-tarmkanalen är att bryta ner födan och underlätta absorption av de substanser i födan som behövs för normala kroppsfunktioner. Tarmen har även en viktig funktion att fungera som en barriär (Figur 4) och som skydd mot upptag av toxiska substanser, allergena agens och potentiellt farliga mikroorganismer i tarmen (Fasano, 2012; Ilbäck et al., 2004). Barriären i tarmen består av ett mucuslager som täcker tarmytan och skyddar epitelcellerna från en direkt kontakt med den omgivande mikrobiotan och ämnen som produceras av de olika tarmbakterierna, såsom ytaktiva kortkedjiga fettsyror. Ytaktiva ämnen har under lång tid använts inom läkemedelsindustrin för att öka upptaget av läkemedel som har dålig absorption i tarmen. Även komponenter i vår kost som har ytaktiva egenskaper kan emellertid störa interaktioner mellan mucuslagret och bakterierna i tarmfloran, vilket skulle kunna leda till inflammatoriska förändringar och förändrat upptag av både nyttiga och potentiellt skadliga ämnen.

Enterohepatiska kretsloppet

Förutom näringsämnen finns i tarmen gallsyror, bilirubin och xenobiotika, vilka kan tas upp och göras vattenlösliga genom konjugeringsprocesser i levern, för att sedan utsöndras med gallan i den övre delen av tunntarmen (Rowland et al., 2017). Bakterierna i tarmfloran kan dock dekonjugera substanserna, varvid dessa kan återabsorberas i den nedre delen av tunntarmen och innan passagen till tjocktarmen. När det gäller gallsyrorna absorberas huvuddelen av dessa och endast en mindre del passerar till tjocktarmen (Benno et al., 2010; Rowland et al., 2017). Denna dekonjugering av ämnen som sker i tarmfloran är därmed ett utmärkt återvinningssystem när det gäller gallsyror, medan andra och mer toxiska ämnen kan ha mindre eller ett negativt återvinningsvärde i detta kretslopp.

Gallsyrors påverkan på upptaget i tarmen

En kost som är rik på fett ökar flödet av galla från levern för att underlätta absorptionen av fett, men även tarmbakterierna har visats kunna producera mer än 20 metaboliter av de primära gallsyrorna (Das et al., 2016; Li och Chiang, 2014). Denna mikrobiella produktion av specifika gallsyror har även föreslagits kunna leda till en obalans i tarmens sammansättning av gallsyror. Detta innebär att specifika bakterier i tarmfloran tillsammans med typ av kost bestämmer sammansättningen av den cirkulerande poolen av gallsyror.

Ökade koncentrationer av gallsyror har visats lösa upp cellmembran vilket kan leda till dissociation av membranproteiner och läckage av intracellulära komponenter (Ridlon et al., 2016). Till skillnad från tarmens cellmembran är tarmbakterierna resistent mot gallsalter genom ett antal olika mekanismer som inkluderar transportproteiner (pumpar), förändrade membranlipider och sammansättning av proteiner (Ridlon et al., 2016). Mikrobiell överproduktion av specifika gallsyror har föreslagits kunna leda till en obalans i sammansättningen av gallsyror, och även orsaka störd epitelcellfunktion och nedsatt funktion av tarmbarriären (Stenman et al., 2013), vilket antas kunna vara förenat med utveckling av metabola och inflammatoriska sjukdomar i mag-tarmkanalen (Li och Chiang, 2014).

Den individuella variationen i gallsyror, både primära och mikrobiellt producerade gallsyrametaboliter, verkar vara stor och påverkan på värdens metabolism kan därmed antas vara omfattande (Rowland et al., 2017). Gallsyror som passerar till tjocktarmen verkar i denna bakteriemiljö kunna modifieras molekylärt till substanser med antimikrobiella egenskaper som i sin tur kan reglera balansen i tjocktarmens mikrobiella ekosystem (Rowland et al., 2017). Det har även föreslagits att den omfattande mikrobiella omvandlingen (biotransformation) av gallsyror reglerar både sammansättningen hos mikrobiotan i tarmen och fysiologin hos värden (Ridlon et al., 2016).

Ytaktiva ämnens påverkan på upptaget i tarmen

Förutom att påverka tarmväggens integritet och mucuslagrets tjocklek verkar även många emulgeringsmedel vara ytaktiva vilket kan påverka permeabiliteten av ämnen genom tarmcellerna (Glade och Meguid, 2016). Genom att i kliniska studier byta ut kostfibrer mot emulgerings-/förtjockningsmedlet karboxymetylcellulosa såg man att absorptionen av flavonoider hämmades (Glade och Meguid, 2016). Nyligen har det rapporterats att relativt låga koncentrationer av emulgeringsmedlen karboxymetylcellulosa och polysorbat-80 kan orsaka en minskning av det skyddande lagret av mucus i tarmen, en ökad bakteriebindning till epitelcellerna i tarmväggen, samt ökade nivåer av bioaktivt flagellin som tyder på en pro-inflammatorisk mikrobiota (Chassaing et al., 2017). Studier enligt dessa kan etiskt inte motiveras i människa, men studier av humana epitelceller och human mikrobiota stöder dessa resultat (Martino et al., 2017).

Upptag och toxicitet av heterocykliska aminer

Flera studier har utförts, både *in vitro* och *in vivo*, där olika tarmbakteriers inverkan på heterocykliska aminers toxicitet har studerats. Heterocykliska aminer är en grupp bestående av cirka tjugo identifierade ämnen där ett flertal visat sig vara genotoxiska och även cancerframkallande i djur. I en *in vivo*-studie av Knasmuller et al. (2001) jämfördes bakteriefria råttor med ”vanliga” råttor och med ”vanliga” råttor som injicerats med humana tarmbakterier. Resultatet visade att DNA-skadorna i lever och kolon orsakade av 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline, IQ, en heterocyklisk amin, var betydligt lägre i bakteriefria råttor. Förklaringen som gavs av författarna var att bakterier kan klyva glukuronidkonjugatet, vilket i sin tur ökar upptaget och därmed också ämnets genotoxiska verkan. Det motsatta visades i en annan studie där upptaget av en annan heterocyklisk amin, radioaktivt inmärkt 3-amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b]indole, Trp-P-1, studerades. En grupp av råttor exponerades oralt för enbart Trp-P-1 medan en annan grupp av råttor fick Trp-P-1 tillsammans med tarmbakterier. Resultatet visade att halten av Trp-P-1 var högre i råttorna som inte samtidigt fick bakterier. Forskarna förklarar skillnaden med att upptaget blir lägre då bakterier blandades med Trp-P-1 (Knasmuller et al., 2001). Beroende av typ av tarmbakterie och substans kan alltså upptaget bli helt olika och därmed risken för att skadliga effekter uppkommer.

Upptag och toxicitet av mykotoxiner

Det är välkänt att laktobaciller och jästsvampar såsom *Saccharomyces cerevisiae* kan binda mykotoxiner till komponenter i cellväggarna (Shetty och Jespersen, 2006). Biologisk dekontaminering av mykotoxiner med hjälp av mikroorganismer är en välkänd strategi mot mykotoxiner i livsmedel och foder. Mindre är dock beskrivet hur dessa organismer kan påverka mykotoxiner i tarmen. Förmågan hos *S. cerevisiae* och laktobaciller att fästa i tarmen är mycket stamspecifikt, vissa kan stanna länge medan andra försvinner snabbt. Fler studier visar att laktobaciller kan adsorbera mykotoxiner och därmed hindrar upptaget. I en nyligen publicerad studie visas att *S. cerevisiae* kan adsorbera aflatoxin i tarmen och därmed fungera som en möjlig probiotika, t.ex. som fodertillsats för att förhindra upptag hos livsmedelsproducerande djur (Dogi et al., 2017). Vid exponering för aflatoxin minskar antalet bågarceller i tarmslemhinnan men i närvaro av

specifika *S. cerevisiae* (RC016) kunde antalet bägarceller återställas trots närvaro av aflatoxin (Dogi et al., 2017).

Transportproteiner i tarmbarriären och kortkedjiga fettsyror påverkan på upptaget av ämnen i maten

Tarmbarriären är även utrustad med transportproteiner som kan fungera antingen som efflux-transportörer eller upptagstransportörer. Efflux-transportörerna är essentiella för att minska exponeringen av potentiellt toxiska ämnen i födan eftersom de aktivt transporterar ut substanser från epitelcellerna till tarmlumen. Vissa ytaktiva ämnen såsom fettsyror, både naturliga och mikrobiellt producerade, har visats kunna hämma funktionen av dessa effluxpumpar (Ganapathy et al., 2013). I linje med detta har det i människor även visats att fett i kosten ökar blodnivåerna av endotoxin (Erridge et al., 2007), vilket visar att upptaget av potentiellt skadliga ämnen kan bero av fettsyror och deras påverkan på effluxpumpar i tarmcellerna.

Som tidigare nämnts har det i litteraturen framförts att den totala produktionen av kortkedjiga fettsyror samt vilka fettsyror som bildas beror av sammansättningen i tarmfloran och dess mikrobiom (Sonnenburg och Bäckhed, 2016). Kortkedjiga fettsyror producerade av mikrobiota har även visats påverka mucusbildningen i tarmen och därmed barrärfunktionen, vilket innebär att upptag av både nyttiga och potentiellt skadliga ämnen från tarmen kan påverkas (Ohira et al., 2017). Ytaktiviteten hos fettsyror varierar med längden på kolkedjan vilket innebär att olika sammansättning av fettsyror i kosten och de som produceras av mikrobiota kan ha olika effekt på mucuslagret och effluxpumpar och därmed på upptaget av potentiellt skadliga ämnen. Detta stöds även av studier som visar att antibiotikabehandling av tarmbakterierna ökar tarmpermeabiliteten, vilket enligt författarna indikerar att mikrobiota reglerar tarmpermeabiliteten av ämnen i vår föda (Tremaroli och Bäckhed, 2012).

Individuella skillnader i tarmupptag

Beroende på sammansättningen av de olika bakterierna i vår mikrobiota och olikheter i deras metabolism kan man tänka sig att panoramat av mikrobiellt producerade kortkedjiga fettsyror och de fettsyror som normalt ingår i kosten kan variera stort mellan individer. Detta kan förklara individuella skillnader i hur tarmens mucuslager och effluxpumpar påverkas och därmed hur mycket som tas upp från tarmen av både nyttiga och potentiellt skadliga ämnen.

Slutsatser

Tarmfloran - individuella skillnader i sammansättning och funktion

- Tarmfloran med sin stora genetiska variation är ett av kroppens största organ och står för en stor del av kroppens metabolism och utgör även en viktig del av immunförsvaret. Senaste årens forskning visar att tarmfloras sammansättning och funktion också har stor betydelse för hälsan och uppkomsten av sjukdomar.
- En förändring i tarmfloras sammansättning och/eller funktion (dysbios) har kopplats till flera sjukdomar, alltifrån olika gastrointestinala åkommor till onkologiska, metabola, kardiovaskulära, neurologiska, psykiatriska, respiratoriska, eller autoimmuna sjukdomar. Det behövs kunskap om mekanismer och huruvida en dysbios och en associerad hälsoeffekt har ett kausalt samband eller om dysbios är en konsekvens av sjukdomen.
- Bakterierna i tarmen kan grovt delas in i ett antal dominerande grupper som är gemensamma inom en population, medan det på artnivå är enorm variation i sammansättningen hos olika individer. Tarmfloran består också av mikrovampar, protozoer och virus, men kunskapen är relativt begränsad om deras roll för sammansättningen och störningar i tarmfloran och därmed om de har en skyddande roll och/eller kan vara bidragande till sjukdom.
- Tarmfloras artsammansättning och totala antalet mikroorganismer är till viss del genetiskt betingad, men beror framför allt på faktorer såsom matvanor, medicinering, ålder och den omgivande miljön. Nyligen visade dock en epidemiologisk studie att sammansättning av bakterier i tarmfloran hos friska individer till en betydande del styrs av faktorer som man idag inte känner till och att det är oerhört svårt att hitta starka samband mellan t.ex. ämnen i maten och tarmfloras sammansättning.
- Med gensekvensering och bioinformatiska metoder ökar möjligheten att utforska orsakssamband, såsom betydelsen av t.ex. amning, antibiotikaanvändning och kejsarsnitt för hälsan och uppkomsten av sjukdomar senare i livet.
- Tarmfloran hos en vuxen är stabil och har en större motståndskraft mot förändringar jämfört med småbarn och äldre. Barn och äldre är därför mer mottagliga för tillfälliga störningar i tarmfloran och också mer känsliga för tarminfektioner.
- Bra matvanor med hög andel kostfibrer/kolhydrater och lägre andel fett och animaliskt protein tycks vara kopplad till en artrikare tarmflora vilket anses fördelaktigt för hälsan, medan sämre matvanor kan medföra att mångfalden försämras, men också att det totala antalet bakterier blir lägre. Tarmfloras sammansättning är mer heterogen hos människor i utvecklingsländer än i urbaniserade områden med en utpräglad västerländsk livsstil där maten utgörs av en hög andel fett och animaliskt protein och låg andel kostfibrer.
- Det är inte klarlagt vilken sammansättning och funktion som definierar en hälsosam mikrobiota och det finns inte heller någon standarddefinition för vad som kännetecknar ett ”normalt” eller ”friskt” mikrobiom.

Mikroorganismer i maten och dess påverkan på tarmfloran

- Mjölksyra- och bifidobakterier samt vissa jästsvampar från fermenterad mat och traditionella probiotiska produkter kan påverka bakterierna i tarmen. Detta kan ske genom direkta interaktioner med tarmbakterierna och/eller förändringar i tarmfloras funktion samt indirekt genom utsöndring av substanser från värdorganismen.
- Generellt finns inget stöd för att traditionella probiotiska produkter har någon effekt på sammansättningen i tarmfloran hos friska vuxna personer eller har förmåga att återställa en redan kraftigt störd tarmflora, t.ex. hos personer med ulcerös kolit eller *Clostridium difficile*-associerad diarré.
- Det finns däremot stöd för att specifika stammar av traditionella probiotiska mikroorganismer har en positiv påverkan på tarmfloran och därmed minskar risken för sjukdom eller sjukdomstidens längd för vissa diarréåkommor hos barn och vuxna. Probiotiska mikroorganismer har också visats återställa tarmfloras sammansättning efter en antibiotikakur eller annan enstaka störning i tarmfloran hos i övrigt friska personer.
- Utvecklingen av odlings- och sekvenseringstekniker gör det möjligt att från friska människors tarmsystem ta fram nya generationens probiotika. Utifrån den funktion i tarmfloran som behöver kompletteras i hälsobringande syfte, kan dessa probiotiska stammar med specifika egenskaper tillföras, t.ex. stammar tillhörande *Bacteroides* spp., *Clostridium butyricum* och *Faecalibacterium prausnitzii*.
- Nya generationens probiotika, inklusive genmodifierade probiotiska mikroorganismer, har större potential att vara effektiva vid behandling av patienter med störd tarmflora jämfört med dagens probiotiska produkter. Riskerna med att inta sådana produkter är dock i högre grad outredda.

Ämnen i maten och dess påverkan på tarmfloran

- Maten kan påverka tarmfloras sammansättning på både kort och lång sikt. Kost rik på fett och animaliskt protein respektive vegetarisk kost och annan kost med hög andel kolhydrater/kostfibrer verkar kunna påverka tarmfloras sammansättning olika. Många studier är dock baserade på få deltagare samt att olika effekter och extrema skillnader i kosten har testats i olika studier och därför saknas ännu mycket kunskap om matens betydelse för tarmfloran.
- Intag av kostfibrer har stor påverkan på tarmfloran i och med att fibrerna inte spjälkas i tunntarmen och därmed fungerar som bränsle för bakterierna i tjocktarmen. Vid nedbrytningen bildas kortkedjiga fettsyror som har fördelaktiga effekter för hälsan men som samtidigt kan påverka tarmens barriärfunktion. De tre vanligaste är ättiksyra, propionsyra och smörtsyra, vilka kan bildas via olika vägar och har olika egenskaper.
- Olika typer av kostfibrer och från olika källor som spannmål, baljväxter, frukt och grönsaker påverkar tarmfloras aktivitet och sammansättning olika. Kostfibrer har olika fermenterbarhet, vilken påverkas av fibrernas molekylstruktur och storlek, men också av tarmfloras sammansättning. Intag av kostfibrer ökar andelen eller mängden bakterier i tarmfloran som anses gynnsamma för hälsan t.ex. *prevotella*, *laktobacilller* och *bifidobakterier*.

- Intaget av fett, både mängden i kosten och fettkvalité, har i mindre studier visats påverka tarmfloran genom tillväxt av vissa bakterier som i sin tur kan ha hälsomässiga för- eller nackdelar. Ett högt intag av fett verkar påverka tarmfloras sammansättning negativt, med en lägre artrikedom och en lägre förekomst av t.ex. Firmicutes. En bra fettkvalité med hög andel omättat fett och låg andel mättat fett i maten kan ge en artrikare tarmflora, medan intag av en hög andel mättat fett kan medföra tillväxt av ogynnsamma bakterier och ökad inflammation.
- Livsmedelstillsatser, organiska miljögifter, arsenik, kadmium, mykotoxiner, PCB och PAHs kan ha en negativ påverkan på tarmfloras sammansättning och/eller funktion, t.ex. har sötningsmedel i djurstudier visats försämra glukosomsättningen. I de flesta fall har en förändrad sammansättning av tarmfloran inte kunnat relateras till specifika hälsoeffekter.
- Några livsmedelstillsatser, t.ex. emulgeringsmedel, har i djurstudier i stora mängder (1% i dricksvatten) visats orsaka en förändrad sammansättning och metabolism i mikrobiota, med en ökad risk för inflammation i tarmen som följd.

Tarmfloras påverkan på metabolism av ämnen i maten

- Kostfibrer kan brytas ned och metaboliseras av tarmbakterierna till kortkedjiga fettsyror, vilka kan tjäna som energikälla för både tarmen och levern.
- Man uppskattar att även en mindre del av kroppens energibehov ombesörjs av bakteriernas nedbrytning av kostfiber till kortkedjiga fettsyror.
- Tarmbakterierna har enzymer (peptidaser) som kan spjälka proteiner till peptider och aminosyror. Dessa kan användas av tarmbakterierna själva men även tas upp i kroppen och användas för olika immunologiska och fysiologiska funktioner.
- Tarmbakterierna kan producera en omfattande mängd metaboliter från ämnen i maten där vissa används av olika bakterier, medan andra tas upp och används av värden, t.ex. vitamin K.
- Polyfenoler som är rikligt förekommande i frukt och grönsaker verkar bland annat som antioxidanter. För att ge en positiv hälsoeffekt behöver de antagligen metaboliseras av bakterierna i tarmen till biologiskt aktiva ämnen. Beroende på skillnader i kemisk struktur har polyfenoler olika egenskaper och metaboliseras olika av olika bakterier.
- Tarmfloran har förmåga att metabolisera, adsorbera och omvandla toxiska ämnen till mindre toxiska och utsöndringsbara former.
- Skillnader i tarmfloras sammansättning kan förklara individuella skillnader i hur ämnen, både nyttiga och potentiellt skadliga, omsätts i tarmen.

Tarmfloras påverkan på upptaget av ämnen i maten

- Tarmen är en barriär som ger skydd mot upptag av toxiska substanser, allergena agens och potentiellt sjukdomsframkallande mikroorganismer.
- Inflammatoriska förändringar i tarmen kan uppträda när tarmens mucuslager och sammansättningen av bakterierna i tarmfloran förändras av ytaktiva ämnen. Detta kan innebära förändrat upptag.
- Bakterierna kan genom nedbrytning av vissa heterocykliska aminer i maten öka upptaget och därmed ämnens skadliga verkan, t.ex. genotoxiska effekter.

- Ökade koncentrationer av gallsyror producerade av både värden och mikrobiota har visats lösa upp membran, vilket kan leda till läckage av intracellulära ämnen och förändrat upptag i tarmen. Emellertid tål vissa mikrobiota till skillnad från tarmen dessa gallsyror.
- Många fettsyror, inklusive kortkedjiga fettsyror producerade av mikrobiota, kan påverka mucusbildningen och transportproteiner i tarmen och därmed dess barriärfunktion.
- Det panorama av mikrobiellt producerade kortkedjiga fettsyror och de fettsyror som normalt ingår i kosten kan variera stort mellan individer och förklara skillnader i tarmens barriärfunktion och därmed hur mycket som tas upp av både nyttiga och potentiellt skadliga ämnen.

Referenser

- Asp, N.-G. (1996). Dietary carbohydrates: classification by chemistry and physiology. *Food Chem*, 57, 9-14.
- Belizario, J. E., & Napolitano, M. (2015). Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol*, 6, 1050.
- Benno, P., Blomqvist, L., Ernberg, I., Midtvedt, T., Möllby, R., & Norin, E. (2010). Tarmfloran – kroppens största organ. Ostadigt ekosystem som lätt kan tippa över ända. *Läkartidningen* 107, 900-903.
- Bian, X., Tu, P., Chi, L., Gao, B., Ru, H., & Lu, K. (2017). Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food Chem Toxicol*, 107, 530-539.
- Bohula, E. A., Giugliano, R. P., Leiter, L. A., Verma, S., Park, J. G., Sever, P. S., *et al.* (2018) Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Patients With Elevated Risk). *Circulation*. DOI: CIRCULATIONAHA.118.034032.
- Bokulich, N. A., Chung, J., Battaglia, T., Henderson, N., Jay, M., Li, H., *et al.* (2016). Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*, 8, 343ra382.
- Bouwmeester, H., van der Zande, M., & Jepson, M. A. (2017) Effects of food-borne nanomaterials on gastrointestinal tissues and microbiota. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. DOI: 10.1002/wnan.1481.
- Brinkworth, G. D., Noakes, M., Clifton, P. M., & Bird, A. R. (2009). Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *Br J Nutr*, 101, 1493-1502.
- Browne, H. P., Neville, B. A., Forster, S. C., & Lawley, T. D. (2017). Transmission of the gut microbiota: spreading of health. *Nat Rev Microbiol*, 15, 531-543.
- Bäckhed, F., Fraser, C. M., Ringel, Y., Sanders, M. E., Sartor, R. B., Sherman, P. M., *et al.* (2012). Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe*, 12, 611-622.
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., *et al.* (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*, 17, 690-703.
- Caesar, R., Tremaroli, V., Kovatcheva-Datchary, P., Cani, P. D., & Bäckhed, F. (2015). Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab*, 22, 658-668.
- Carding, S. R., Davis, N., & Hoyles, L. (2017) Review article: the human intestinal virome in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. DOI: 10.1111/apt.14280.
- Carmody, R. N., & Turnbaugh, P. J. (2014). Host-microbial interactions in the metabolism of therapeutic and diet-derived xenobiotics. *J Clin Invest*, 124, 4173-4181.
- Chan, Y. K., Estaki, M., & Gibson, D. L. (2013). Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab*, 63 Suppl 2, 28-40.
- Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J. K., Poole, A. C., Srinivasan, S., Ley, R. E., *et al.* (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, 519, 92-96.
- Chassaing, B., Van de Wiele, T., De Bodt, J., Marzorati, M., & Gewirtz, A. T. (2017). Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*, 66, 1414-1427.

- Chen, S. Y., Tsai, C. N., Lee, Y. S., Lin, C. Y., Huang, K. Y., Chao, H. C., *et al.* (2017). Intestinal microbiome in children with severe and complicated acute viral gastroenteritis. *Sci Rep*, *7*, 46130.
- Clemente, J. C., Pehrsson, E. C., Blaser, M. J., Sandhu, K., Gao, Z., Wang, B., *et al.* (2015). The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv*, *1*.
- Cockburn, D. W., & Koropatkin, N. M. (2016). Polysaccharide Degradation by the Intestinal Microbiota and Its Influence on Human Health and Disease. *J Mol Biol*, *428*, 3230-3252.
- Correa-Oliveira, R., Fachi, J. L., Vieira, A., Sato, F. T., & Vinolo, M. A. (2016). Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology*, *5*, e73.
- Das, A., Srinivasan, M., Ghosh, T. S., & Mande, S. S. (2016). Xenobiotic Metabolism and Gut Microbiomes. *PLoS One*, *11*, e0163099.
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., *et al.* (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, *505*, 559-563.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., *et al.* (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *107*, 14691-14696.
- De Palma, G., Nadal, I., Collado, M. C., & Sanz, Y. (2009). Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr*, *102*, 1154-1160.
- Derrien, M., & van Hylckama Vlieg, J. E. (2015). Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends Microbiol*, *23*, 354-366.
- Derrien, M., & Veiga, P. (2017). Rethinking Diet to Aid Human-Microbe Symbiosis. *Trends Microbiol*, *25*, 100-112.
- Devkota, S., Wang, Y., Musch, M. W., Leone, V., Fehlner-Peach, H., Nadimpalli, A., *et al.* (2012). Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice. *Nature*, *487*, 104-108.
- Dheer, R., Patterson, J., Dudash, M., Stachler, E. N., Bibby, K. J., Stolz, D. B., *et al.* (2015). Arsenic induces structural and compositional colonic microbiome change and promotes host nitrogen and amino acid metabolism. *Toxicol Appl Pharmacol*, *289*, 397-408.
- Dogi, C., Cristofolini, A., González Pereyra, M. L., García, G., Fochesato, A., Merkis, C., *et al.* (2017). Aflatoxins and *Saccharomyces cerevisiae*: yeast modulates the intestinal effect of aflatoxins, while aflatoxin B1 influences yeast ultrastructure. *World Mycotoxin Journal*, *10*, 171-181.
- Duda-Chodak, A., Tarko, T., Satora, P., & Sroka, P. (2015). Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review. *Eur J Nutr*, *54*, 325-341.
- Duncan, S. H., Belenguer, A., Holtrop, G., Johnstone, A. M., Flint, H. J., & Lopley, G. E. (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol*, *73*, 1073-1078.
- Efsa (2013). Scientific Opinion on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA *EFSA Journal*, *15*, 4664.
- Egervärn, M., & Ottoson, J. (2016). Livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens. Riskprofil. Andra upplagan. Rapport 6-2016. Livsmedelsverket. www.slv.se.
- Eid, H. M., Wright, M. L., Anil Kumar, N. V., Qawasmeh, A., Hassan, S. T. S., Mocan, A., *et al.* (2017). Significance of Microbiota in Obesity and Metabolic Diseases and the Modulatory Potential by Medicinal Plant and Food Ingredients. *Front Pharmacol*, *8*, 387.
- Englyst, K. N., & Englyst, H. N. (2005). Carbohydrate bioavailability. *Br J Nutr*, *94*, 1-11.
- Erridge, C., Attina, T., Spickett, C. M., & Webb, D. J. (2007). A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr*, *86*, 1286-1292.

- Everard, A., & Cani, P. D. (2013). Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 27, 73-83.
- Falony, G., Joossens, M., Vieira-Silva, S., Wang, J., Darzi, Y., Faust, K., *et al.* (2016). Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*, 352, 560-564.
- FAO/WHO (1998). Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. *FAO Food Nutr Pap*, 66, 1-140.
- FAO/WHO (2006). Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and Nutrition paper 85. Food and Agriculture Organization / World Health Organization, 2006. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>.
- Fasano, A. (2012). Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 1258, 25-33.
- Flint, H. J., Scott, K. P., Duncan, S. H., Louis, P., & Forano, E. (2012). Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*, 3, 289-306.
- Ganapathy, V., Thangaraju, M., Prasad, P. D., Martin, P. M., & Singh, N. (2013). Transporters and receptors for short-chain fatty acids as the molecular link between colonic bacteria and the host. *Curr Opin Pharmacol*, 13, 869-874.
- Glade, M. J., & Meguid, M. M. (2016). A glance at ... dietary emulsifiers, the human intestinal mucus and microbiome, and dietary fiber. *Nutrition*, 32, 609-614.
- Gosalbez, L., & Ramon, D. (2015). Probiotics in transition: novel strategies. *Trends Biotechnol*, 33, 195-196.
- Gratz, S. W., Duncan, G., & Richardson, A. J. (2013). The human fecal microbiota metabolizes deoxynivalenol and deoxynivalenol-3-glucoside and may be responsible for urinary deepoxy-deoxynivalenol. *Appl Environ Microbiol*, 79, 1821-1825.
- Guo, M., Huang, K., Chen, S., Qi, X., He, X., Cheng, W. H., *et al.* (2014). Combination of metagenomics and culture-based methods to study the interaction between ochratoxin a and gut microbiota. *Toxicol Sci*, 141, 314-323.
- Hallen-Adams, H. E., & Suhr, M. J. (2017). Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence*, 8, 352-358.
- Heisel, T., Montassier, E., Johnson, A., Al-Ghalith, G., Lin, Y. W., Wei, L. N., *et al.* (2017). High-Fat Diet Changes Fungal Microbiomes and Interkingdom Relationships in the Murine Gut. *mSphere*, 2.
- Huffnagle, G. B., & Noverr, M. C. (2013). The emerging world of the fungal microbiome. *Trends Microbiol*, 21, 334-341.
- Ilbäck, N. G., Nyblom, M., Carlfors, J., Fagerlund-Aspenstrom, B., Tavelin, S., & Glynn, A. W. (2004). Do surface-active lipids in food increase the intestinal permeability to toxic substances and allergenic agents? *Med Hypotheses*, 63, 724-730.
- Kligler, B., Hanaway, P., & Cohrssen, A. (2007). Probiotics in children. *Pediatr Clin North Am*, 54, 949-967; xi.
- Knasmuller, S., Steinkellner, H., Hirschl, A. M., Rabot, S., Nobis, E. C., & Kassie, F. (2001). Impact of bacteria in dairy products and of the intestinal microflora on the genotoxic and carcinogenic effects of heterocyclic aromatic amines. *Mutat Res*, 480-481, 129-138.
- Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Backhed, F. (2016). From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, 165, 1332-1345.
- Kollarzik, B., Gareis, M., & Hanelt, M. (1994). In vitro transformation of the Fusarium mycotoxins deoxynivalenol and zearalenone by the normal gut microflora of pigs. *Nat Toxins*, 2, 105-110.
- Korpela, K., Salonen, A., Virta, L. J., Kekkonen, R. A., Forslund, K., Bork, P., *et al.* (2016). Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun*, 7, 10410.

- Kovatcheva-Datchary, P., Nilsson, A., Akrami, R., Lee, Y. S., De Vadder, F., Arora, T., *et al.* (2015). Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell Metab*, 22, 971-982.
- Kristensen, N. B., Bryrup, T., Allin, K. H., Nielsen, T., Hansen, T. H., & Pedersen, O. (2016). Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Med*, 8, 52.
- Langdon, A., Crook, N., & Dantas, G. (2016). The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med*, 8, 39.
- LeBlanc, J. G., Milani, C., de Giori, G. S., Sesma, F., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*, 24, 160-168.
- Lefever, D. E., Xu, J., Chen, Y., Huang, G., Tamas, N., & Guo, T. L. (2016). TCDD modulation of gut microbiome correlated with liver and immune toxicity in streptozotocin (STZ)-induced hyperglycemic mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 304, 48-58.
- Li, T., & Chiang, J. Y. (2014). Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev*, 66, 948-983.
- Liszt, K., Zwieler, J., Handschur, M., Hippe, B., Thaler, R., & Haslberger, A. G. (2009). Characterization of bacteria, clostridia and *Bacteroides* in faeces of vegetarians using qPCR and PCR-DGGE fingerprinting. *Ann Nutr Metab*, 54, 253-257.
- Livsmedelsverket (2011). Råd om mat för barn 0-5 år - vetenskapligt underlag med risk- eller nyttovärderingar och kunskapsöversikter. Livsmedelsverket. Rapport 21-2011.
- Livsmedelsverket (2012). Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Riksmaten - vuxna 2010/2011. Resultat från matvaneundersökning utförd 2010–11. Livsmedelsverket, Uppsala september 2012.
- Lu, K., Abo, R. P., Schlieper, K. A., Graffam, M. E., Levine, S., Wishnok, J. S., *et al.* (2014). Arsenic exposure perturbs the gut microbiome and its metabolic profile in mice: an integrated metagenomics and metabolomics analysis. *Environ Health Perspect*, 122, 284-291.
- Lukovac, S., Belzer, C., Pellis, L., Keijsers, B. J., de Vos, W. M., Montijn, R. C., *et al.* (2014). Differential modulation by *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. *MBio*, 5.
- Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*, 375, 2369-2379.
- Macfarlane, G. T., & Macfarlane, S. (2012). Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int*, 95, 50-60.
- Mann, J., Cummings, J. H., Englyst, H. N., Key, T., Liu, S., Riccardi, G., *et al.* (2007). FAO/WHO scientific update on carbohydrates in human nutrition: conclusions. *Eur J Clin Nutr*, 61 Suppl 1, S132-137.
- Marchesi, J. R., Adams, D. H., Fava, F., Hermes, G. D., Hirschfield, G. M., Hold, G., *et al.* (2016). The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*, 65, 330-339.
- Marin, L., Miguez, E. M., Villar, C. J., & Lombo, F. (2015). Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int*, 2015, 905215.
- Martino, J. V., Van Limbergen, J., & Cahill, L. E. (2017). The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. *Front Pediatr*, 5, 96.
- McFarland, L. V. (2014). Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open*, 4, e005047.
- Mitropoulou, A., Gambacorta, L., Warensjö Lemming, M., Solfrizzo, M., & Olsen, M. (2018). Extended evaluation of urinary multi-biomarker analyses of mycotoxins in Swedish adults and children *Submitted to World Mycotoxin Journal*.

- Mueller, N. T., Bakacs, E., Combellick, J., Grigoryan, Z., & Dominguez-Bello, M. G. (2015). The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med*, *21*, 109-117.
- Murtaza, N., P. O. C., & Morrison, M. (2017). Diet and the Microbiome. *Gastroenterol Clin North Am*, *46*, 49-60.
- Neis, E. P., Dejong, C. H., & Rensen, S. S. (2015). The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients*, *7*, 2930-2946.
- Newgard, C. B., An, J., Bain, J. R., Muehlbauer, M. J., Stevens, R. D., Lien, L. F., *et al.* (2009). A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab*, *9*, 311-326.
- NNR (2012). Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordic Council of Ministers.
<http://www.norden.org/sv/publikationer/publikationer/2014-002>.
- Nyman, M. (2002). Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr*, *87 Suppl 2*, S163-168.
- O'Toole, P. W., Marchesi, J. R., & Hill, C. (2017). Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol*, *2*, 17057.
- Ohira, H., Tsutsui, W., & Fujioka, Y. (2017). Are Short Chain Fatty Acids in Gut Microbiota Defensive Players for Inflammation and Atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb*, *24*, 660-672.
- Overby, N. C., Sonestedt, E., Laaksonen, D. E., & Birgisdottir, B. E. (2013). Dietary fiber and the glycemic index: a background paper for the Nordic Nutrition Recommendations 2012. *Food Nutr Res*, *57*.
- Ozdal, T., Sela, D. A., Xiao, J., Boyacioglu, D., Chen, F., & Capanoglu, E. (2016). The Reciprocal Interactions between Polyphenols and Gut Microbiota and Effects on Bioaccessibility. *Nutrients*, *8*, 78.
- Pokusaeva, K., Fitzgerald, G. F., & van Sinderen, D. (2011). Carbohydrate metabolism in Bifidobacteria. *Genes Nutr*, *6*, 285-306.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., *et al.* (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, *464*, 59-65.
- Quartieri, A., Garcia-Villalba, R., Amaretti, A., Raimondi, S., Leonardi, A., Rossi, M., *et al.* (2016). Detection of novel metabolites of flaxseed lignans in vitro and in vivo. *Mol Nutr Food Res*, *60*, 1590-1601.
- Ridlon, J. M., Harris, S. C., Bhowmik, S., Kang, D. J., & Hylemon, P. B. (2016). Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes*, *7*, 22-39.
- Robert, H., Payros, D., Pinton, P., Theodorou, V., Mercier-Bonin, M., & Oswald, I. P. (2017). Impact of mycotoxins on the intestine: are mucus and microbiota new targets? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, *20*, 249-275.
- Rooks, M. G., & Garrett, W. S. (2016). Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*, *16*, 341-352.
- Rosenberg, E., DeLong, E., Lory, S., Stackebrandt, E., & Thompson, F., Eds. (2013). *The Prokaryotes. Human microbiology. Fourth edition*, Springer Reference.
- Rowland, I., Faughnan, M., Hoey, L., Wahala, K., Williamson, G., & Cassidy, A. (2003). Bioavailability of phyto-oestrogens. *Br J Nutr*, *89 Suppl 1*, S45-58.
- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., *et al.* (2017) Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. DOI: 10.1007/s00394-017-1445-8.
- Russell, W. R., Gratz, S. W., Duncan, S. H., Holtrop, G., Ince, J., Scobbie, L., *et al.* (2011). High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr*, *93*, 1062-1072.
- Sanchez, B., Delgado, S., Blanco-Miguez, A., Lourenco, A., Gueimonde, M., & Margolles, A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res*, *61*.

- Savage, D. C. (1977). Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*, 31, 107-133.
- Scheppach, W., & Weiler, F. (2004). The butyrate story: old wine in new bottles? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 7, 563-567.
- Scott, K. P., Martin, J. C., Chassard, C., Clerget, M., Potrykus, J., Campbell, G., *et al.* (2011). Substrate-driven gene expression in *Roseburia inulinivorans*: importance of inducible enzymes in the utilization of inulin and starch. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108 Suppl 1, 4672-4679.
- Selber-Hnatiw, S., Rukundo, B., Ahmadi, M., Akoubi, H., Al-Bizri, H., Aliu, A. F., *et al.* (2017). Human Gut Microbiota: Toward an Ecology of Disease. *Front Microbiol*, 8, 1265.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, 164, 337-340.
- Shetty, P. H., & Jespersen, L. (2006). *Saccharomyces* and lactic acid bacteria as potential mycotoxin decontaminating agents. *Trends Food Sci Technol*, 17, 48-55.
- Simoes, C. D., Maukonen, J., Kaprio, J., Rissanen, A., Pietilainen, K. H., & Saarela, M. (2013). Habitual dietary intake is associated with stool microbiota composition in monozygotic twins. *J Nutr*, 143, 417-423.
- Sonnenburg, J. L., & Bäckhed, F. (2016). Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, 535, 56-64.
- Staudacher, H. M., Lomer, M. C., Anderson, J. L., Barrett, J. S., Muir, J. G., Irving, P. M., *et al.* (2012). Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr*, 142, 1510-1518.
- Stenman, L. K., Holma, R., Eggert, A., & Korpela, R. (2013). A novel mechanism for gut barrier dysfunction by dietary fat: epithelial disruption by hydrophobic bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 304, G227-234.
- Stensson, M., Koch, G., Coric, S., Abrahamsson, T. R., Jenmalm, M. C., Birkhed, D., *et al.* (2014). Oral administration of *Lactobacillus reuteri* during the first year of life reduces caries prevalence in the primary dentition at 9 years of age. *Caries Res*, 48, 111-117.
- Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C. A., Maza, O., *et al.* (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 514, 181-186.
- Suez, J., Korem, T., Zilberman-Schapira, G., Segal, E., & Elinav, E. (2015). Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. *Gut Microbes*, 6, 149-155.
- Taguer, M., & Maurice, C. F. (2016). The complex interplay of diet, xenobiotics, and microbial metabolism in the gut: Implications for clinical outcomes. *Clin Pharmacol Ther*, 99, 588-599.
- Tamburini, S., Shen, N., Wu, H. C., & Clemente, J. C. (2016). The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*, 22, 713-722.
- Thaiss, C. A., Zmora, N., Levy, M., & Elinav, E. (2016). The microbiome and innate immunity. *Nature*, 535, 65-74.
- Tomas-Barberan, F., Garcia-Villalba, R., Quartieri, A., Raimondi, S., Amaretti, A., Leonardi, A., *et al.* (2014). In vitro transformation of chlorogenic acid by human gut microbiota. *Mol Nutr Food Res*, 58, 1122-1131.
- Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489, 242-249.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444, 1027-1031.
- Walker, A. W., Ince, J., Duncan, S. H., Webster, L. M., Holtrop, G., Ze, X., *et al.* (2011). Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*, 5, 220-230.

- Wall, R., Ross, R. P., Shanahan, F., O'Mahony, L., O'Mahony, C., Coakley, M., *et al.* (2009). Metabolic activity of the enteric microbiota influences the fatty acid composition of murine and porcine liver and adipose tissues. *Am J Clin Nutr*, 89, 1393-1401.
- Wallin, S., Gambacorta, L., Kotova, N., Lemming, E. W., Nalsen, C., Solfrizzo, M., *et al.* (2015). Biomonitoring of concurrent mycotoxin exposure among adults in Sweden through urinary multi-biomarker analysis. *Food Chem Toxicol*, 83, 133-139.
- Van de Wiele, T., Vanhaecke, L., Boeckaert, C., Peru, K., Headley, J., Verstraete, W., *et al.* (2005). Human colon microbiota transform polycyclic aromatic hydrocarbons to estrogenic metabolites. *Environ Health Perspect*, 113, 6-10.
- Ward, T. L., Knights, D., & Gale, C. A. (2017). Infant fungal communities: current knowledge and research opportunities. *BMC Med*, 15, 30.
- Veiga, P., Pons, N., Agrawal, A., Oozeer, R., Guyonnet, D., Brazeilles, R., *et al.* (2014). Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product. *Sci Rep*, 4, 6328.
- Velmurugan, G., Ramprasath, T., Swaminathan, K., Mithieux, G., Rajendhran, J., Dhivakar, M., *et al.* (2017). Gut microbial degradation of organophosphate insecticides-induces glucose intolerance via gluconeogenesis. *Genome Biol*, 18, 8.
- West, C., & Hernell, O. (2008). Spädbarnets tarmflora - sammansättningen har betydelse för hälsan. *Nordisk Nutrition* 4: 14-16. <http://nordisknutrition.se/>.
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., *et al.* (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334, 105-108.
- Wu, J., Wen, X. W., Faulk, C., Boehnke, K., Zhang, H., Dolinoy, D. C., *et al.* (2016). Perinatal Lead Exposure Alters Gut Microbiota Composition and Results in Sex-specific Bodyweight Increases in Adult Mice. *Toxicol Sci*, 151, 324-333.
- Zhang, S., Jin, Y., Zeng, Z., Liu, Z., & Fu, Z. (2015). Subchronic Exposure of Mice to Cadmium Perturbs Their Hepatic Energy Metabolism and Gut Microbiome. *Chem Res Toxicol*, 28, 2000-2009.
- Zhernakova, A., Kurilshikov, A., Bonder, M. J., Tigchelaar, E. F., Schirmer, M., Vatanen, T., *et al.* (2016). Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*, 352, 565-569.



Livsmedelsverket

Uppsala Hamnesplanaden 5, SE-751 26

www.livsmedelsverket.se