



LUND
UNIVERSITY

Probiotika, tarminflammation och ämnesomsättning

ASSOC. PROF. ÅSA HÅKANSSON
INSTITUTIONEN FÖR LIVSMEDELSTEKNIK
LTH, LUNDS UNIVERSITET

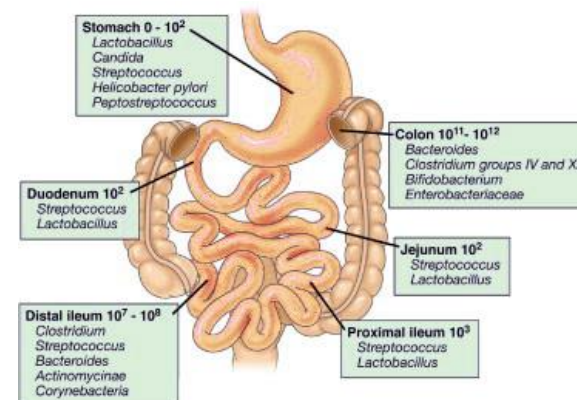


Den normala tarmfloran

Alla slemhinnor är koloniserade av bakterier.

I tarmen finns majoriteten – över 70% av alla bakterier återfinns i tjocktarmen.

Longitudinellt: antalet bakterier ökar och sammansättningen förändras från den proximala- till den distala delen av mag-tarmkanalen.



Latitudinellt: Bakteriesammansättningen skiljer sig åt mellan lumen, mukosan och epitelet.



Den normala tarmfloran

Tarmflorans sammansättning varierar med varje individ.

- De flesta arter är relativt stabila.
- Vissa arter är tillfälliga.



Varje individ har ett unikt mikrobiellt “fingeravtryck”.

Skillnad mellan kvinnor och män.

För en given individ är den fekala mikrobiotan anmärkningsvärt stabil under hela livet.

På en högre taxonomisk nivå består 90 % av tarmens mikrobiota av Bacteroidetes och Firmicutes → På fylum-nivå har alla människor en liknande sammansättning av sin tarmflora.



Den normala tarmfloran

Andra fyla som också anses vara dominant förekommande, men som har en mycket lägre relativ förekomst än Bacteroidetes och Firmicutes är:

Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, och Fusobacteria.

Totalt har över 30 olika fyla identifierats i den humana tarmfloran, med över 1000 olika arter av mikroorganismer inkluderade.

Bakteriers taxonomi från högsta till lägsta taxa: Fylum, klass, ordning, familj, släkte, arter och stam.

Vanligen mäts mångfalden (diversitet) av bakterier inom ett och samma prov (Alfa-diversitet) och mellan olika prov (Beta-diversitet).

Dysbios: Mikrobiologisk obalans.



När får vi vår tarmflora?

Länge trodde man att koloniseringsprocessen började först i samband födseln.

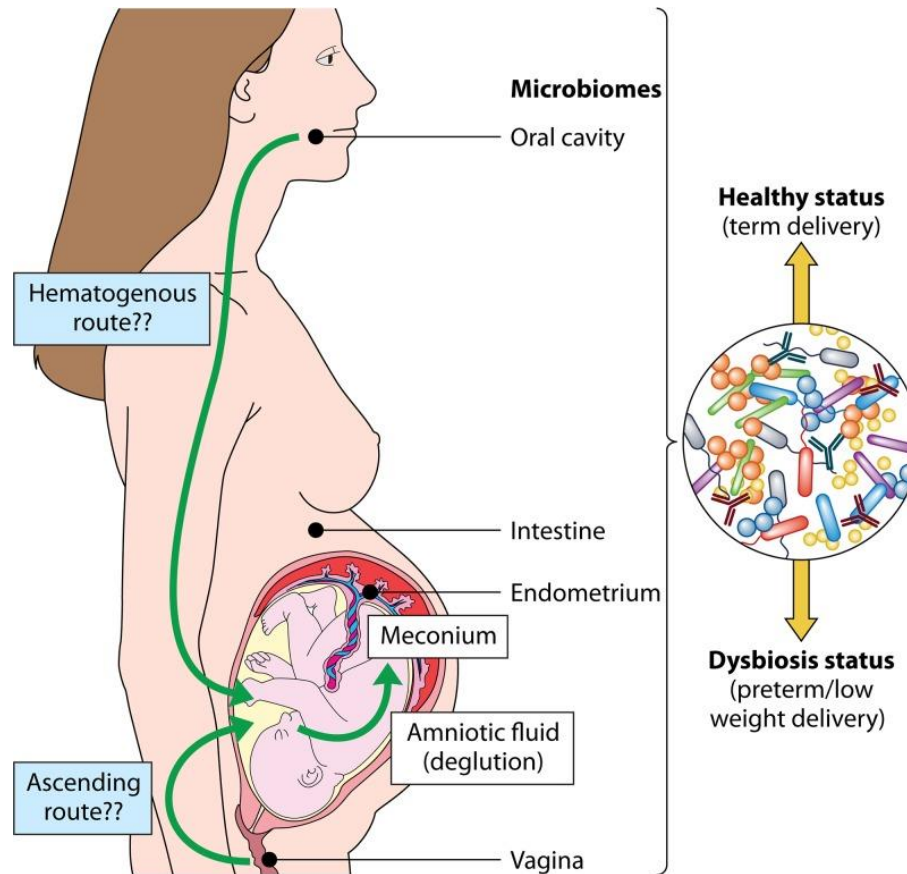
Vetenskapliga studier har dock påvisat förekomst av bakterier i moderkakan, i navelsträngen och i fostervattnet i fullgångna graviditeter.



Den mikrobiella exponeringen skulle kunna börja före förlossningen, vilket gör det möjligt att tidigt kolonisera fostret med mammans mikrobiota → ytterligare forskning behövs.



Tidig kolonisering



Föreslagna vägar för kolonisation mellan mamma och spädbarn:.

- Vertikal spridning från slidan och/eller urinvägarna.
- Hematogen spridning genom moderkakan efter translokation från magtarmkanalen.



Kolonisering

Effekter av förlossningen:

- Vaginal förlossning:
 - den bakterieflora som utvecklas består till en större del av arter från mammans tarm- och vaginala flora:
Lactobacillus spp. and *Prevotella* spp.
- Kejsarsnitt:
 - den bakterieflora som utvecklas består till en större del av arter från mammans hudflora och bakterier från sjukhusmiljön: Arter från fyla Proteobacteria och Firmicutes dominerar, mer sällan kolonisering av *Bifidobacterium* spp. och *Bacteroides* spp., men oftare kolonisering av *Clostridium* spp.

Skillnaderna avtar över tid, men barn födda med kejsarsnitt fortsätter att ha en mer heterogen flora upp till 12-månaders ålder.



Kolonisering

Bröstmjolk/modersmjölksersättning är andra faktorer av vikt för tidig kolonisering:

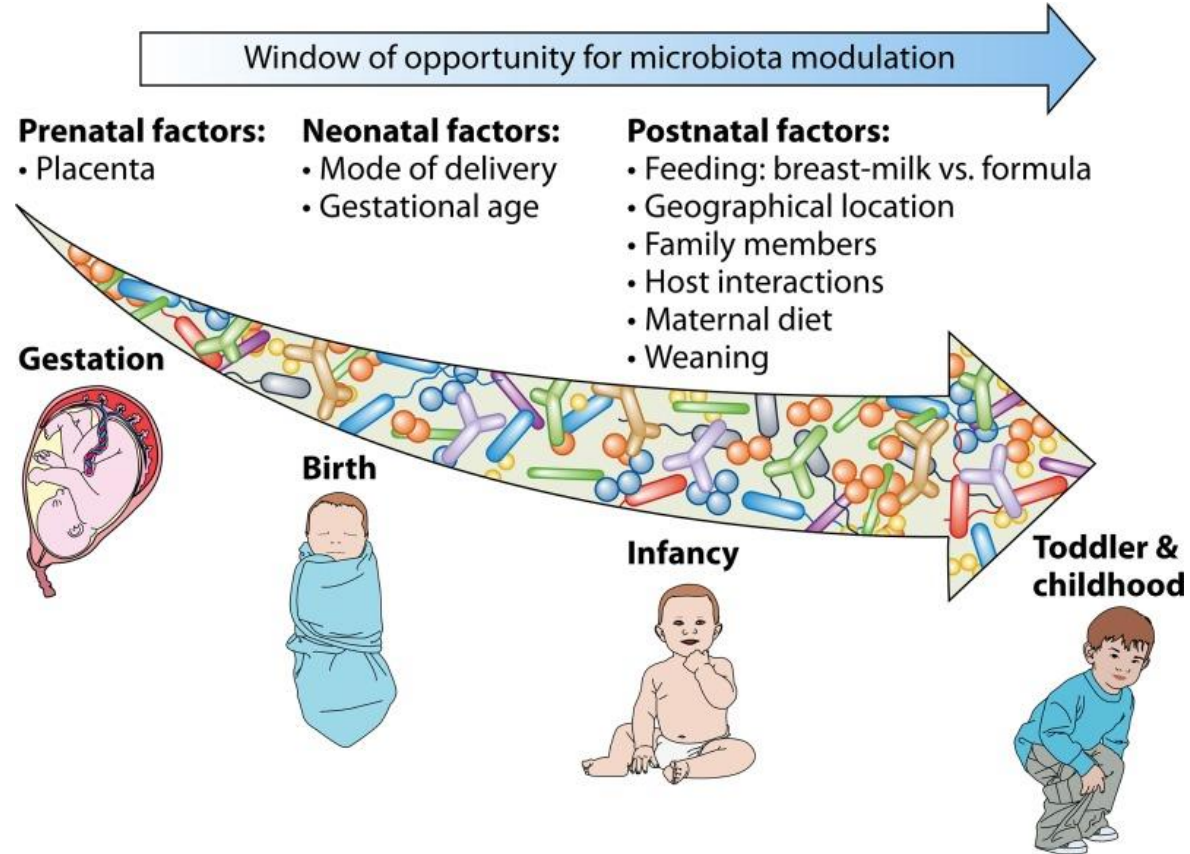
- Bröstmjolk: Lägre diversitet, högre nivåer av bifidobakterier och laktobaciller, samt lägre nivåer av potentiella patogener.
- Modersmjölksersättning : Mer diverse tarmflora som domineras av stafylokocker, *Bacteroides* spp., clostridier, enterokocker, *Enterobacteriaceae* – utvecklar en mer “vuxenlik” flora.

I samband med övergång till fast föda, får barnet en tarmflora med ökad diversitet:

- Initialt dominans av fakultativt anaeroba bakterier såsom *Proteobacteria*.
- Successiv kolonisering av obligat anaeroba bakterier såsom bakterier tillhörande genus *Bacteroides* och fyla Actinobacteria och Firmicutes.



Tarmflorans förändring hos barn över tid



Effekt av kosten på tarmfloran

Kostens sammansättning har både direkta och långsiktiga effekter på tarmfloras sammansättning och de beror på:

- Bakterier som konsumeras via födan.
- Olika substrat.
- Individuella variationer av den tid det tar för födan att passera genom mag/tarmkanalen.
- pH
- Matsmältningskanalens sekretion i värden.
- Reglering av värdens genuttryck och/eller värdens tarmflora.



Effekt av kosten på tarmfloran

- Kolhydrater: Odigererbara kolhydrater, t.ex. resistent stärkelse och vissa sockerarter, når tjocktarmen där de kan fermenteras av tarmfloran.
- Både digererbara och odigererbara kolhydrater kan dock påverka tarmfloran:
 - Digererbara kolhydrater från frukt (t.ex. glukos, sackaros och fruktos) minskar antalet *Bacteroides* spp. och *Clostridium* spp.
 - Odigererbara kolhydrater ökar antalet mjölksyrabakterier, *Ruminococcus* spp., *Eubacterium rectale* och *Roseburia* spp. samt minskar antalet *Clostridium* spp. och *Enterococcus* spp.
 - Både digererbara och odigererbara kolhydrater ökar mängden bifidobakterier.



Effekt av kosten på tarmfloran

- Proteiner: Konsumtion av proteiner korrelerar positivt med mikrobiell mångfald, men animaliska och vegetabiliska proteiner påverkar tarmfloran på olika sätt:
 - Individer som äter en kost med mycket animaliskt protein från kött, som också innehåller mycket fett, har lägre förekomst av t.ex. *Roseburia* spp., *Eubacterium rectale* och *Ruminococcus bromii* - bakterier som metaboliserar växtbaserade polysackarider.
 - Populationer av bakterier som ökar som svar på en kost med mycket animaliskt protein är vanligtvis galltoleranta mikroorganismer, såsom *Bacteroides* spp. och *Clostridium* spp.
 - En proteinrik kost begränsar vanligtvis också intaget av kolhydrater, vilket kan leda till en minskning av butyratproducerande bakterier.



Effekt av kosten på tarmfloran

- Fetter: Både mängden och kvaliteten på det fett man äter påverkar sammansättningen av tarmfloran.
 - Fett som kommer från en vegansk/vegetarisk kost består huvudsakligen av enkel- och fleromättade fetter, vilket ökar Bacteroidetes:Firmicutes-kvoten, och på genusnivå så ökar antalet mjölksyrabakterier, *Bifidobacterium* spp. och *Akkermansia muciniphila*.
 - Mättat fett ökar *Bilophila* spp. och *Faecalibacterium prausnitzii* och minskar antalet *Bifidobacterium* spp.
 - Hög konsumtion av mättat fett och transfett, som främst förekommer i västerländsk kost, minskar Bacteroidetes, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Lactobacillus* spp. och *Bifidobacterium* spp, men ökar Firmicutes.



Vikten av tarmfloran

The gut microbiota as a regulator of fat storage

Fredrik Bäckhed^{1,2}, Hao Ding^{1,2}, Ting Wang¹, Leif M. Pedersen^{1,2}, and Jeffrey I. Gordon^{1,2,3,4}

¹Center for Genome Sciences and Departments of ²Molecular Biology and ³Microbiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110; ⁴Department of Biological Sciences, Seoul National University, Seoul 151-747, Korea

Contributed by Jeffrey I. Gordon, September 24, 2004

New therapeutic targets for noncognitive reduction of energy intake, absorption, or storage are crucial given the epidemic of obesity. The gut microbial community (microbiota) is essential for processing dietary polysaccharides. We show that conventionalization of adult germ-free (GF) C57BL/6J mice with normal microbiota harvested from the distal intestine of conventionally raised animals produces a 60% increase in energy intake and insulin resistance within 14 days despite reduced energy intake. Studies of GF and conventionalized mice reveal that microbiota promotes absorption of monosaccharides from the lumen, with resulting induction of *de novo* hepatic lipogenesis. Fasting-induced adipocyte factor (Fiaf), a member of the serpin-like family of proteins, is selectively suppressed in the intestinal epithelium of normal mice by conventionalization. GF and conventionalized, normal and Fiaf knockout mice show that Fiaf is a circulating lipoprotein lipase inhibitor whose suppression is essential for the microbiota-induced increase in triglycerides in adipocytes. Studies of *Rag1*^{-/-} animals that these host responses do not require mature lymphocytes. Our findings suggest that the gut microbiota is an important environmental factor that affects energy harvest from the diet and storage in the host.

microbiota | nutrient processing | energy storage | adiposity | insulin resistance | fasting-induced adipocyte factor

There are now >500 million adult humans in the world, and the number of overweight (body mass index (BMI) of 25.0–29.9) and 250 million who are obese (BMI \geq 30 kg/m²) is growing epidemic threats both industrialized and developing countries and has been accompanied by worldwide increases in obesity-related disorders, including type II diabetes, cardiovascular pathology, and nonalcoholic liver disease. In the United States, 64% of adults are now obese (2), prompting the Surgeon General to declare obesity as the most important public health challenge of the 21st century (3). Most people are unable to make willful, lifestyle changes needed for weight management (4). Therefore, identifying new therapeutic targets that reduce energy intake, absorption, or storage has considerable importance for public health.

The human gut contains an immense number of microorganisms, collectively known as the microbiota. This community consists of at least 10¹³ citizens, is dominated by bacteria, and includes ~500–1,000 species whose genomes are estimated to contain 100 times more genes than the human genome (5, 6). The microbiota can be viewed as a metabolic “organ” exquisitely tuned to our physiology. We have not had to evolve these functions include the ability to process the complex components of our diet, such as plant polysaccharides, and defining host signaling pathways regulated by the microbiota provides an opportunity to identify new therapeutic

Obesity alters gut microbiota

Ruth E. Ley¹, Fredrik Bäckhed¹, Peter Turnbaugh¹, and Jeffrey I. Gordon^{1,2,3,4}

¹Center for Genome Sciences, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110; ²Department of Molecular Biology and ³Chemistry, University of Colorado, Boulder, CO 80502; ⁴Department of Medical Genetics and Microbiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Contributed by Jeffrey I. Gordon, June 14, 2005

We have analyzed 5,088 bacterial 16S rRNA gene sequences from the distal intestinal (cecal) microbiota of genetically obese mice, lean *ob/ob* and wild-type siblings, and their *ob/ob* mother and father. The *ob/ob* mouse gut species are unique, the mouse and human microbiota are similar at the division (superkingdom) level, with Firmicutes and Bacteroidetes dominating. Microbial community composition is inherited from mothers. However, compared with lean mice, *ob/ob* animals have a 50% reduction in abundance of Bacteroidetes and a proportional increase in Firmicutes. These changes, which are division-wide, indicate that obesity affects the diversity of the gut microbiota. Our findings suggest that intentional manipulation of community structure may be useful for regulating energy balance in obese individuals.

energy balance/obesity | host-microbial interactions | intestinal microbiota diversity | *ob/ob* mice | phylogenetics

The 10 trillion to 100 trillion microorganisms that populate our adult intestines benefit us in a number of ways (1), including that they allow us to extract calories from our diet that we cannot otherwise digest. These include degradation of otherwise indigestible components of our diet, and therefore may have an impact on our energy balance. The human “metagenome” is a composite of *Homo sapiens* genes and genes present in the genomes of the trillions of microbes that colonize our adult bodies. The latter genes are thought to outnumber the former by several orders of magnitude². Our “microbial genomes” (the microbiome) encode metabolic capacities that we have not had to evolve wholly on our own³, but remain largely unexplored. These include degradation of otherwise indigestible components of our diet⁴, and therefore may have an impact on our energy balance. Colonization of adult germ-free mice with a distal gut microbial community harvested from conventionally raised mice produces a dramatic increase in body fat within 10–14 days, despite an associated decrease in food consumption⁵. This change involves several linked mechanisms: microbial fermentation of dietary polysaccharides that cannot be digested by the host; subsequent intestinal absorption of monosaccharides and short-chain fatty acids; their conversion to more complex lipids in the liver; and microbial regulation of host genes that promote deposition of the lipids in adipocytes⁶. These findings have led us to propose that the microbiota of obese individuals may be more efficient at extracting energy from a given diet than the microbiota of lean individuals^{7,8}.

In a previous study, we performed a comparative 16S-rRNA gene-sequence-based survey of the distal gut microbiota of adult C57BL/6J mice homozygous for a mutation in the leptin gene (*Lep^{ob}*) that produces obesity, as well as the microbiota of their lean (*ob⁺* and *ob^{-/-}*) littermates⁹. Members of two of the 70 known divisions of Bacteria¹⁰, the Bacteroidetes and the Firmicutes, consisted of more than 90% of all phylogenetic types in both groups of mice, just as they do in humans^{6,8,10}. However, the relative abundance of the Bacteroidetes in *ob/ob* mice was lower by 50%, whereas the Firmicutes were higher by a corresponding degree⁹. These differences were division-wide, and not attributable to differences in food consumption (a runted *ob/ob* mouse weighed less than his *ob/ob* littermates owing to reduced food consumption, but still exhibited a markedly greater per cent body fat and ratio of Firmicutes to Bacteroidetes⁹).

We have observed analogous differences in the distal gut microbiota of obese versus lean humans; the relative abundance of Bacteroidetes increases as obese individuals lose weight on either a fat- or a carbohydrate-restricted low-calorie diet. Moreover, the

Vol 444 | 21/28 December 2006 | doi:10.1038/nature05414

An obesity-associated microbiota with increased capacity for energy harvest

Peter J. Turnbaugh¹, Ruth E. Ley¹, Michael A. Mahowald¹, and Jeffrey I. Gordon^{1,2,3,4}

The worldwide obesity epidemic is stimulating efforts to identify the mechanisms underlying the obesity phenotype. Comparisons of the distal gut microbiota of genetically obese mice, lean *ob/ob* and wild-type siblings, and their *ob/ob* mother and father. The *ob/ob* mouse gut species are unique, the mouse and human microbiota are similar at the division (superkingdom) level, with Firmicutes and Bacteroidetes dominating. Microbial community composition is inherited from mothers. However, compared with lean mice, *ob/ob* animals have a 50% reduction in abundance of Bacteroidetes and a proportional increase in Firmicutes. These changes, which are division-wide, indicate that obesity affects the diversity of the gut microbiota. Our findings suggest that intentional manipulation of community structure may be useful for regulating energy balance in obese individuals.

The human “metagenome” is a composite of *Homo sapiens* genes and genes present in the genomes of the trillions of microbes that colonize our adult bodies. The latter genes are thought to outnumber the former by several orders of magnitude². Our “microbial genomes” (the microbiome) encode metabolic capacities that we have not had to evolve wholly on our own³, but remain largely unexplored. These include degradation of otherwise indigestible components of our diet⁴, and therefore may have an impact on our energy balance. Colonization of adult germ-free mice with a distal gut microbial community harvested from conventionally raised mice produces a dramatic increase in body fat within 10–14 days, despite an associated decrease in food consumption⁵. This change involves several linked mechanisms: microbial fermentation of dietary polysaccharides that cannot be digested by the host; subsequent intestinal absorption of monosaccharides and short-chain fatty acids; their conversion to more complex lipids in the liver; and microbial regulation of host genes that promote deposition of the lipids in adipocytes⁶. These findings have led us to propose that the microbiota of obese individuals may be more efficient at extracting energy from a given diet than the microbiota of lean individuals^{7,8}.

In a previous study, we performed a comparative 16S-rRNA gene-sequence-based survey of the distal gut microbiota of adult C57BL/6J mice homozygous for a mutation in the leptin gene (*Lep^{ob}*) that produces obesity, as well as the microbiota of their lean (*ob⁺* and *ob^{-/-}*) littermates⁹. Members of two of the 70 known divisions of Bacteria¹⁰, the Bacteroidetes and the Firmicutes, consisted of more than 90% of all phylogenetic types in both groups of mice, just as they do in humans^{6,8,10}. However, the relative abundance of the Bacteroidetes in *ob/ob* mice was lower by 50%, whereas the Firmicutes were higher by a corresponding degree⁹. These differences were division-wide, and not attributable to differences in food consumption (a runted *ob/ob* mouse weighed less than his *ob/ob* littermates owing to reduced food consumption, but still exhibited a markedly greater per cent body fat and ratio of Firmicutes to Bacteroidetes⁹).

We have observed analogous differences in the distal gut microbiota of obese versus lean humans; the relative abundance of Bacteroidetes increases as obese individuals lose weight on either a fat- or a carbohydrate-restricted low-calorie diet. Moreover, the

¹Center for Genome Sciences, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110; ²Department of Molecular Biology and ³Chemistry, University of Colorado, Boulder, CO 80502; ⁴Department of Medical Genetics and Microbiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice

Fredrik Bäckhed^{1,2}, Jill K. Manchester³, Clay F. Semenkovich⁴, and Jeffrey I. Gordon^{1,2,3,4}

¹Center for Genome Sciences and ²Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110; ³Department of Microbiology, Harvard Medical School, Boston, MA, and approved November 22, 2006 (received for review June 27, 2006)

The trillions of microbes that colonize our adult intestines function collectively as a metabolic organ that communicates with, and complements, our own human metabolic apparatus. Given the worldwide epidemic in obesity, there is interest in how interactions between human and microbial metabolomes may affect our energy balance. Here we report that, in contrast to mice with a gut microbiota, germ-free (GF) animals are protected against the obesity that develops after consuming a Western-style, high-fat, sugar-rich diet. Their persistently lean phenotype is associated with increased skeletal muscle and liver levels of phosphorylated AMP-activated protein kinase (AMPK) and its downstream targets involved in fatty acid oxidation (acetyl-CoA carboxylase; carnitine-palmitoyltransferase). Moreover, GF knockout mice lacking fasting-induced adipose factor (Fiaf), a circulating lipoprotein lipase inhibitor whose expression is normally selectively suppressed in the gut epithelium by the microbiota, are not protected from diet-induced obesity. Although GF *Fiaf*^{-/-} animals exhibit similar levels of phosphorylated AMPK as their wild-type littermates in liver and gastrocnemius muscle, they have reduced expression of genes encoding the peroxisomal proliferator-activated receptor coactivator (Pgc-1 α) and enzymes involved in fatty acid oxidation. Thus, GF animals are protected from diet-induced obesity by two complementary but independent mechanisms that result in increased fatty acid metabolism: (i) elevated levels of Fiaf, which induces Pgc-1 α ; and (ii) increased AMPK activity. Together, these findings support the notion that the gut microbiota can influence both sides of the energy balance equation, and underscore the importance of considering our metabolome in a supraorganismal context.

AMP-activated protein kinase | fasting-induced adipose factor | fatty acid metabolism | gut microbiota | symbiosis

Although obesity stems from the interactions of genetic and environmental factors, its root cause is an excess of caloric intake over expenditure. The startling rise in the number of people who are obese, together with the inability of most individuals to comply with treatment regimens that require sustained lifestyle changes, has stimulated efforts to identify new therapeutic targets for the treatment and prevention of this pervasive disorder.

One potential target is our gut microbes. The distal human intestine can be viewed as an anaerobic bioreactor containing trillions of bacteria and archaea, programmed to perform metabolic functions that we have not been required to evolve on our own, including the ability to harvest otherwise inaccessible nutrients from our diet (1). By comparing germ-free (GF) and conventionally raised (CONV-R) mice, we have shown that the gut microbiota functions as an environmental factor that regulates fat storage (2). Colonization of adult GF C57BL/6J mice with a microbiota harvested from the distal intestine (cecum) of CONV-R animals (a process known as conventionalization) produces a significant increase in body-fat content, and relative insulin resistance within 14 days despite reduced food intake (2). This effect occurs in males and females belonging to several inbred strains of mice (2). Mechanistic studies revealed that the transplanted microbiota not only increases calorie harvest from

dietary plant polysaccharides with glycosidic linkages that the host is ill-equipped to cleave with their own complement of glycoside hydrolases, but also modulates host genes that affect energy deposition in adipocytes. Colonization increases glucose uptake in the small intestine (2) as well as fermentation of carbohydrates to short-chain fatty acids (SCFAs) in the distal gut (3). SCFAs are absorbed with subsequent stimulation of *de novo* synthesis of triglycerides in the liver. In addition, the microbiota suppresses expression of fasting-induced adipose factor (Fiaf), also known as angiotensin-like protein-4, a secreted lipoprotein lipase (LPL) inhibitor; this suppression is confined to the intestinal epithelium and does not occur at other sites where Fiaf is produced (liver and fat) (2). LPL functions in a number of cell lineages as the rate-limiting step for uptake of triglyceride-derived fatty acids (4, 5). By suppressing Fiaf, colonization increases LPL activity in adipocytes and enhances storage of liver-derived triglycerides (2). The physiologic importance of Fiaf was established by studying GF *Fiaf*^{-/-} and wild-type littermates fed a standard low-fat polysaccharide-rich diet; GF knockout mice have the same degree of adiposity as their conventionalized counterparts, indicating that Fiaf is a key modulator of the microbiota-induced increase in fat storage (2).

Although LPL is the rate-limiting enzyme for import and subsequent storage of triglyceride-derived fatty acids in adipocytes, genetically engineered mice that express LPL only in their myocytes gain weight normally and have a normal body-mass composition. Instead of importing triglycerides from the circulation, they increase *de novo* fatty acid synthesis in adipose tissue (6). This finding raises the question of whether the lean phenotype of GF mice involves mechanisms beyond a Fiaf-mediated reduction in LPL activity.

AMP-activated protein kinase (AMPK) is a heterotrimeric enzyme that is conserved from yeast to humans and functions as a “fuel gauge” that monitors cellular energy status; it is activated in response to metabolic stresses that result in an increased intracellular ratio of AMP to ATP (e.g., exercise, hypoxia, and glucose deprivation; ref. 7). Adipocyte-derived leptin (8) and adiponectin (9), as well as an elevated NAD:NADH ratio (10), also increase AMPK activity. Activation of AMPK occurs by phosphorylation of Thr-172 in its catalytic α subunit (11, 12),

Author contributions: F.B. and J.I.G. designed research; F.B. and J.K.M. performed research; F.B. contributed new reagents/analytic tools; F.B., J.K.M., C.F.S., and J.I.G. analyzed data; and F.B. and J.I.G. wrote the paper.

The authors declare no conflict of interest.

This article is a PNAS direct submission.

Freely available online through the PNAS open access option.

Abbreviations: AMPK, AMP-activated protein kinase; GF, germ-free; CONV-R, conventionally raised; Fiaf, fasting-induced adipose factor; LPL, lipoprotein lipase; Acc, acetyl-CoA carboxylase; Cpt1, carnitine-palmitoyl transferase-1; Pgc-1 α , peroxisomal proliferator-activated receptor coactivator 1 α ; eFT-PCR, quantitative RT-PCR.

¹Present address: Wallenberg Laboratory, Sahlgrenska University Hospital, SE-413 45 Göteborg, Sweden.

²To whom correspondence should be addressed. E-mail: jgordon@wustl.edu.

This article contains supporting information online at www.pnas.org/cgi/content/full/06053741040DC1.

© 2007 by The National Academy of Sciences of the USA

MEDICAL SCIENCES



LUNDS
UNIVERSITET

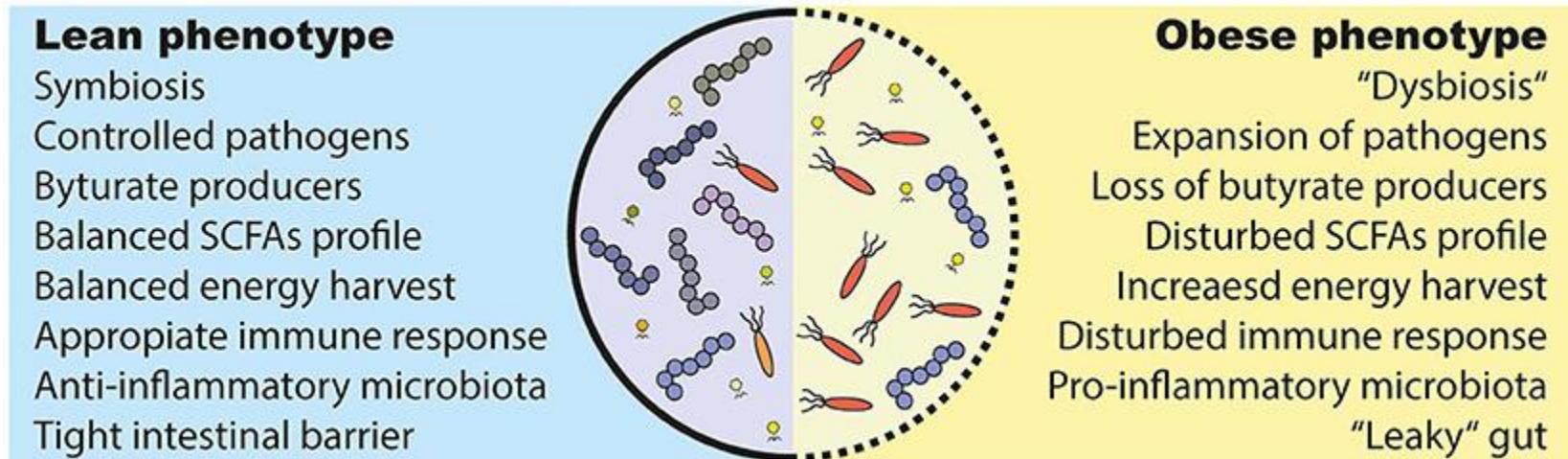
Vikten av tarmfloran

- Överföring av en normal mikrobiota från en konventionell mus till en germ-free mus ökade mängden kroppsfett och inducerade insulinresistens, trots lägre foderintag.
- Överföring av en ”obese microbiota” till en germ-free mus ökade signifikant mängden kroppsfett i förhållande till överföring av en ”lean microbiota”.
- En germ-free mus utvecklar inte obesitas efter konsumtion av en västerländsk diet, som innehåller mycket fett och socker.
- Överviktiga möss har 50% reduktion av Bacteroidetes och en motsvarande ökning av Firmicutes: Detta gav upphov till kvoten Bacteroidetes/Firmicutes.

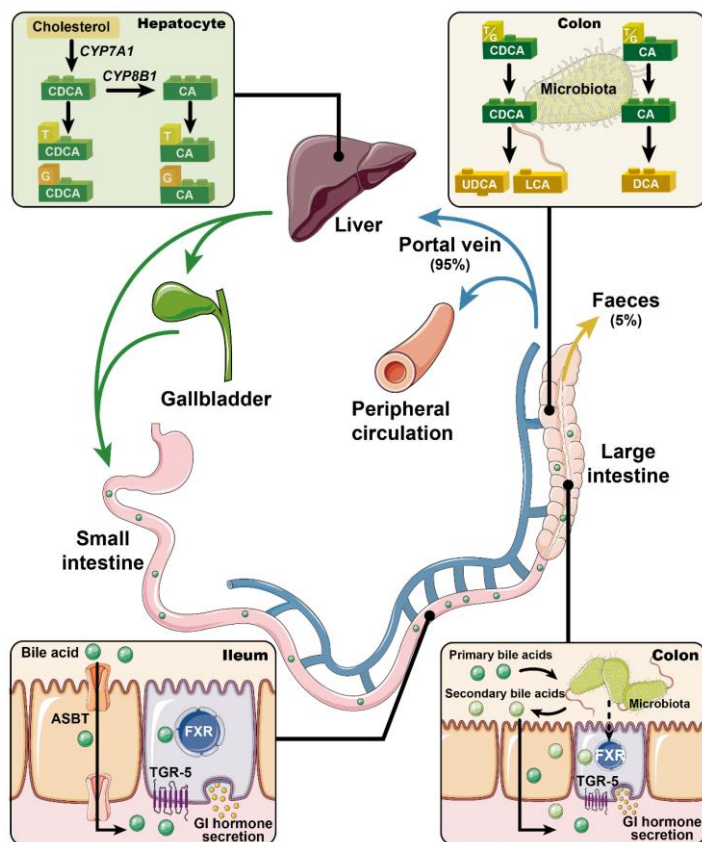


Hur tarmfloran kan påverka ämnesomsättningen

- Reglering av gallsyror
- Produktion av kortkedjiga fettsyror
- Metabol inflammation



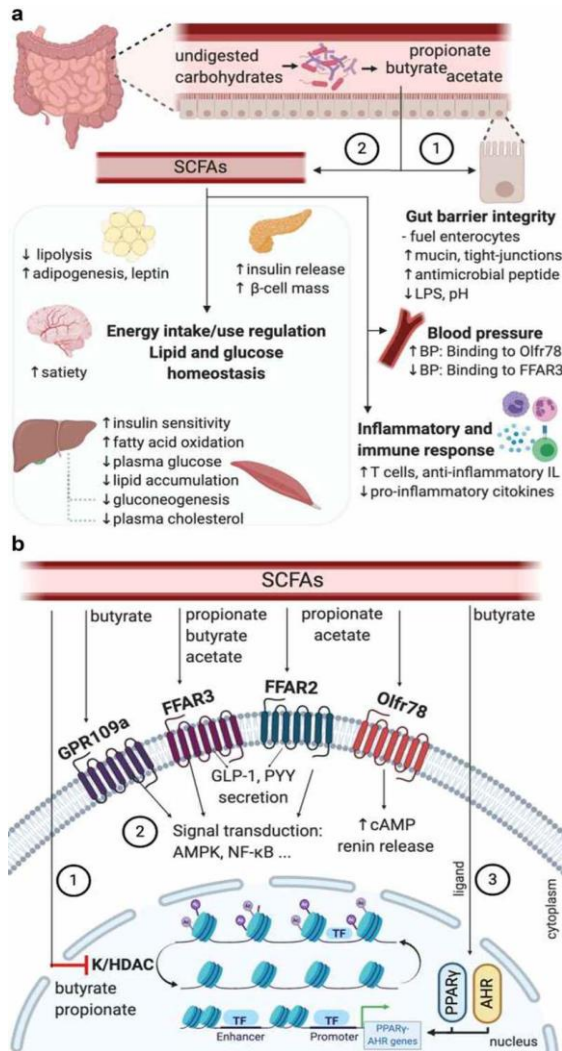
Enterohepatiska kretsloppet



- Primära gallsyror syntetiseras från kolesterol i levern och konjugeras med glycin eller taurin innan de utsöndras i gallblåsan.
- I samband med måltid utsöndras gallsyrorna i duodenum.
- Ca 95% av gallsyrorna återabsorberas i ileum och återförs till levern.
- Ca 5% går vidare till tjocktarmen, där de modifieras av tarmfloran:
 - Dekonjugering/dehydroxylering
 - Bildandet av sekundära gallsyror.
- Gallsyrorna verkar som signalmolekyler och kan reglera glukos- och lipid metabolismen.



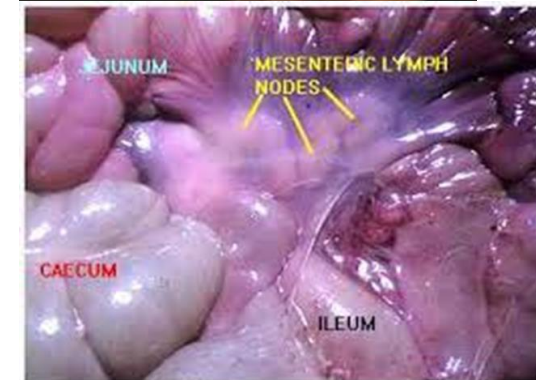
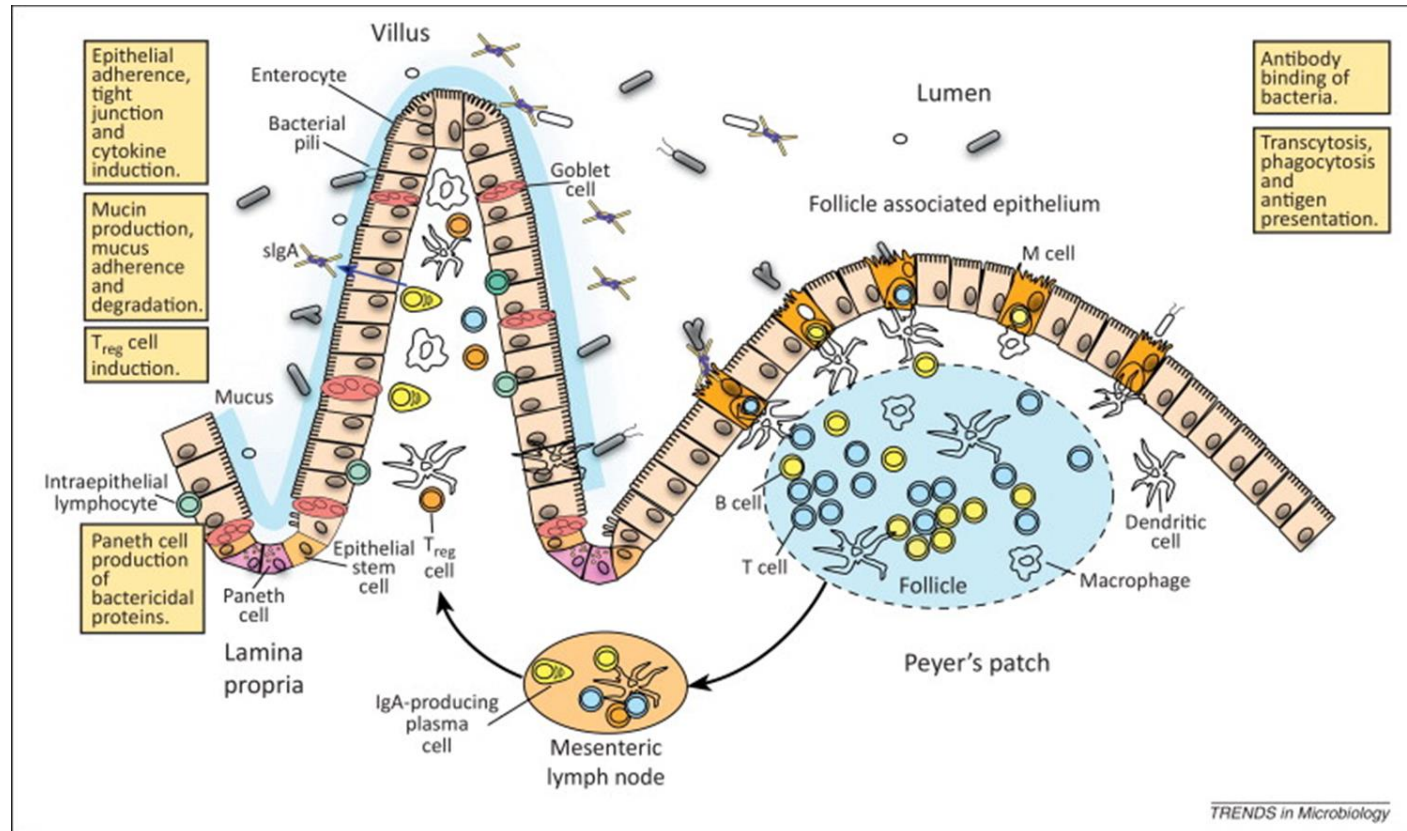
Kortkedjiga fettsyror



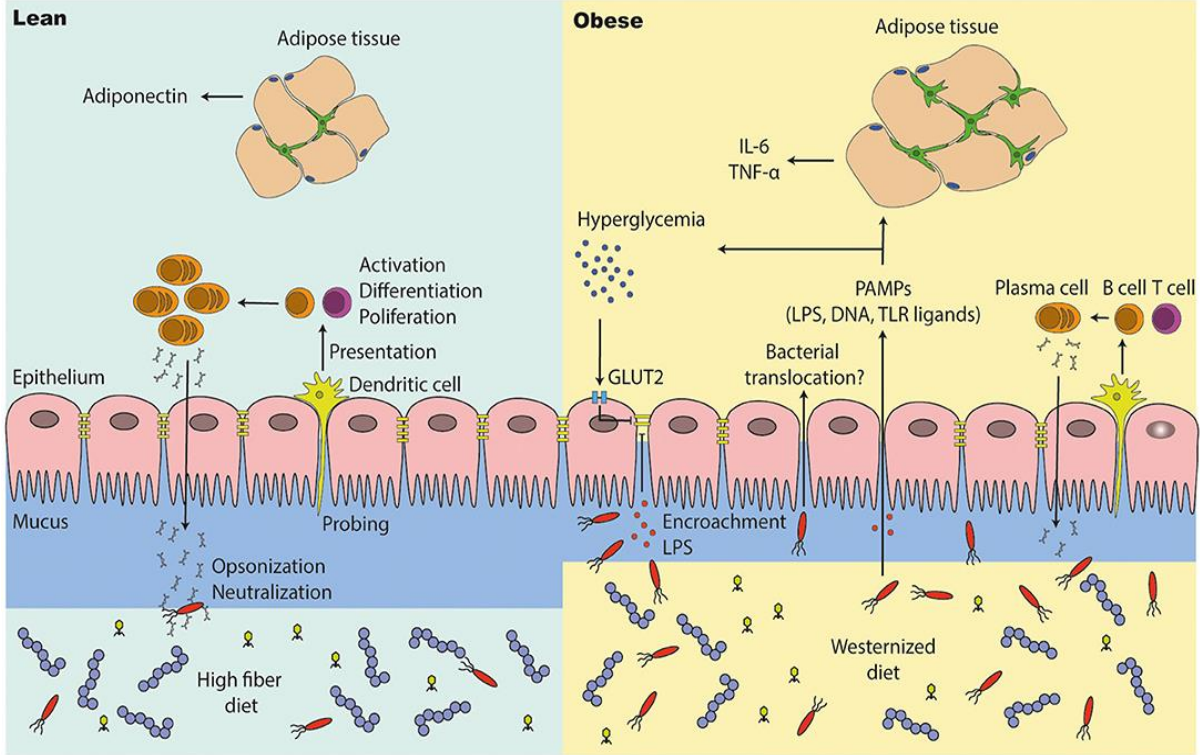
- Kortkedjiga fettsyror (SCFA) produceras av tarmfloran vid fermentering av främst odigererbara kolhydrater, men även vid nedbrytning av proteiner och mindre kolhydratkomplex.
- De vanligaste är ättiksyra, propionsyra och smörsyra.
- SCFA har olika funktioner i olika vävnader.
- Mikrofloras sammansättning påverkar fördelningen mellan de olika kortkedjiga fettsyror som produceras.



Tarmfloran och immunförsvaret



Ökad permeabilitet och lågradig systemisk inflammation



Probiotika

WHO/FAO definierar probiotika som:

Live microorganisms which, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host.



DR MICHAEL MOSLEY

FÖRBÄTTRA DIN TARMFLORA

VETENSKAP, TIPS OCH RECEPT

AV MICHAEL MOSLEY LÄKARE, VETENSKAPSMAN OCH MEDICIN-JOURNALIST

BOHNER Fakta

FOOD PHARMACY

En berättelse om tarmflora, skyddande bakterier, forskning och antiinflammatorisk mat. Ordinerar till alla som vill äta sig till ett friskare liv. Går inte att överdosa.

Lina Nerby-Arnell & Mia Claes

MARIA ARLDEN

BEAUTY FOOD

85 recept för skönhet inifrån

NORSTEDTS

MARTINA JOHANSSON

MAGSTARKT!

En antiinflammatorisk receptsamling framtagen i samarbete med tarmfloran. Stärker ditt immunförsvår. Förvaras inom räckhåll för barn.

Lina Nerby Arnell & Mia Claes

En bok om tarmfloran och magens nervsystem

Papaya Förlag

GIULIA ENDERS

Charmen med tarmen

Om ett av kroppens mest underskattade organ

Viss är det oroligt att vissa personer verkar kunna äta oerhört mycket utan att det märks på viktin, medan andra vet att varje fastdagarna till kroppskännet?

Ny forskning tycks ge svaret - det sitter i tarmen. Vissa bakterier är bättre på att utvinna energi än andra. Såger läkaren och journalisten Michael Mosley.

BOOSTA DIN HÄLSA med rätt bakterier!

För att bli mer "bakteriell" än en vanlig människa... Tarmen kan påverka ditt fysiska liv... **folkespsykiatri**... **probiotiska medel**

IDAG

"Ditt bajs säger mer om dig än ditt dna"

MARIA CARLING

Tarmen styr oss mer än vi tror

Bakterieforskare: Forskningen om tarmen och hjärnan har expanderat de senaste åren. "Du speglar vad äter och dricker. Men - Min egen anses och det känns att man varje dag dröjer som om man har ett extra genetik test för detta."

Vissa bakterier styr ditt fysiska liv... **folkespsykiatri**... **probiotiska medel**

TISDAG 30 DECEMBER 2008

SKRIV I DN

Tarmfloran bör också tas upp i kostdebatten

WIKETT TYCKER PÅ ATT festmaripäden i dagens samhälle beror på för hög uttag av kolhydrater. Den största anledningen är att vi då lättare kan värka i oss kalorier i form av produkter med vitt mjölk och vitt socker. Måde i fast och flytande form. När vi samtidigt rör oss allt mindre blir det mycket lätt en obalans som gör att vi lagrar överkropp som fett. Grunden är alltså att vi äter för mycket i förhållande till vad vi gör av med. En del förespråkar att minnra intaget av kolhydrater och ersätta dem med fett och proteiner. Det har visat sig att det då är lättare att äta färre kalorier - och dessutom minskar sömnet. Genom att äta mindre kolhydrater sällar vi också om vår metabolism så att kroppen lättare kan utvinna fett som energikälla. Detta leder ofta till viktminskning. Men det finns ett problem. Vi äter inte bara för att våra celler skall få näring, vi äter också för våra tarmbakterier - tarmfloran. **Frukt och rotfrukter innehåller förvisso lättsmälta kolhydrater, men i förhållande till sin volym relativt lite.** Den består av cirka tio gånger så många bakterier som det finns celler i kroppen. Forskning de senaste tio åren har visat att en så kallad probiotisk tarmflora har en enastående viktig funktion, bland annat för vårt immunsystem och därmed de flesta av våra sjukdomar. Denna tarmflora kan också bidra till att typen av livsmedel vi äter påverkar oss negativt på lång sikt. Fett och kött är därför något bra alternativ till socker och vitt mjölk.

DEVI I RÅKLET bör äta av produkter av fullkornspannål, frukt, grönsaker, bulvörter och rotfrukter. Att äta tillräckligt mycket protein och fett är också viktigt. Frukt och rotfrukter innehåller förvisso lättsmälta kolhydrater, men i förhållande till sin volym relativt lite. Potatisarna överger nackdelarna. Det beskrivs i egenhet den kost man äter i dagens samhälle är de senaste 100-200 åren. Det är bara de sista dryga 100 åren som vi har haft en ökning av energi i maten vi äter idag, utan att vi är mindre aktiva om det, lever mitt i världens mest obesitas-konkurrens. Och inte är det något gott resultat vi kan se.

PER-OLOF FAGER

ELIQ MARANIK

Probiotiska smoothies

FÖR LUGN MAGE, VITAL TARMFLORA OCH ÖKAT VÄLMAENDE

Designa tarmfloran och undvik diabetes

Du är vad du äter. Speciellt din tarmflora är vad du äter. "Era livsmedel ger effekt på bara några dagar, berättar docent Frida Fåk, som imorgon på diabetesdaagen, ger tips om bra kost för att förebygga eller hantera diabetes."

äter mer också vad vi blir undmen. Den innehåller för mycket socker. Den som redan har diabetes kan aktivt påverka sin blodsockerhalten genom kosten. Själva äter Frida Fåk mycket rågbröd, brukt och grönt varje dag. "Det är inte någon bra kost att äta om man vill bli frisk. Som diabeteskost vill jag inte föreskriva det. Man kan gå ner i vikt men den är inte bra i längden just för att tarmfloran påverkas. Diäret har någon visat sig vara en hjälpare. Min kollega har fått bra resultat på mäss som återlingen som en femtedel av sitt dagliga intag. Det förebygger diabetes."

LOTTA BERGSTROM

Medicin.

Tarmarnas vrår kan gömma svar om många sjukdomar

Pålitligt tar alla om tarmen. Tarmfloran innehåller över 1000 olika bakterier och virus som påverkar oss på många sätt. Tarmfloran är också en viktig del av vårt immunsystem. Forskningen om tarmfloran och dess påverkan på hälsan har blivit allt viktigare. Det är inte bara tarmfloran som påverkar oss, utan även den som vi äter. En diet som är rik på fiber och probiotika kan hjälpa till att förbättra tarmfloran och därmed vår hälsa. Det är viktigt att vara medveten om vad vi äter och dricker, och att ta hand om vår tarmflora. Det kan vara en viktig del av vår hälsa."

Frida Fåk

Krönika.

Karin Bojs: bokrympte de bo på en ö i

Karin Bojs är en av de mest kända svenska författarna. Hon har skrivit många böcker som har blivit stora succéer. En av hennes senaste böcker är 'Bokrympte de bo på en ö i', som handlar om hennes upplevelser på en ö i Thailand. Boken är en kombination av naturbeskrivning, kultur och personliga berättelser. Karin Bojs är en författare som har förmågan att beskriva sina upplevelser på ett levande och engagerande sätt. Boken är en värd läsning för alla som är intresserade av naturen och kulturen i Thailand."

TARMFLORAN

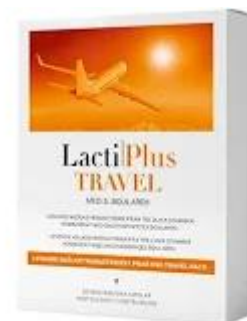
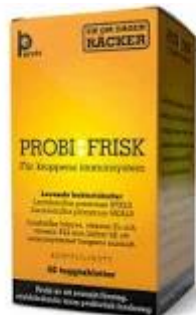
ELIQ MARANIK

Probiotiska livselixir

KOMBUCHA, KEFIR, JOGHURT, AVSS, SMOOTHIES D.C.



LUNDS UNIVERSITET



LUNDS UNIVERSITET

Probiotika – en kontroversiell fråga

Vissa forskare tillskriver probiotika alldeles för många effekter.

Andra forskare anser att probiotika inte bidrar med fler hälsofördelar än man erhåller genom att äta vanlig yoghurt.

Vissa populära webbplatser hanterar probiotika som om de vore ”Magic bullets”, samtidigt som många forskare tvivlar på bevisen av hälsofördelarna.

Sedan 2001 har forskningen på probiotika ökat avsevärt.

I september i år återfanns 39 840 artiklar på sökordet "probiotic" jämfört med 760 artiklar före 2001.

Försäljningen av probiotika fortsätter öka, men de flesta tillgängliga produkter saknar fortfarande vetenskapliga evidens.



Krav för att få kalla en organism probiotisk

- Mikroorganismerna måste vara levande i tillräckligt antal när de administreras.
- Stammarna skall vara genetiskt identifierade, klassificerade enligt den senaste terminologin och betecknade med nummer, bokstäver eller namn.
- Studier av lämplig storlek och utformning måste genomföras för att en stam skall kunna betecknas som probiotisk och för att stammarna skall kunna användas på den värd för vilken probiotikan är avsedd.
- Stammar som visat sig vara fördelaktiga för ett visst tillstånd, är kanske inte probiotiska för en annan tillämpning.
- Stammar som är probiotiska för människor, men som används i djurförsök, bör tydligt märkas som probiotika för människor i experimentell testning.



Krav för att få kalla en organism probiotisk

- Fermenterade livsmedel
- Prebiotika
- Fecal tarmflora transplantat
- Stammar av samma släkte eller art som dokumenterade probiotiska stammar, men som inte har genomgått lämpliga tester på målvärden

ska inte betraktas som probiotika.



Hälsofrämjande effekter av probiotika

De positiva effekterna av probiotika beror på ett antal faktorer, bland annat:

- Stam
- Koncentration (dos)
- Duration och frekvens av intag
- Individens fysiska hälsa

De vanligaste stammarna av probiotika är *Lactobacillus* spp. och *Bifidobacterium* spp.



Några av de vanligaste arterna

Lactobacilli

L. acidophilus

L. casei

L. rhamnosus

L. reuteri

L. plantarum

L. fermentum

L. johnsonii

L. helveticus

L. farciminis

L. curvatus

L. brevis

L. gasseri

L. salivarius

L. cellobiosus

Yeast

Saccharomyces bulardii

Saccharomyces cerevisiae

Bifidobacteria

B. bifidum

B. breve

B. infantis

B. longum

B. lactics

B. thermophilum

B. adolescents

B. Animalis

Other bacteria

Enterococcus faecium

Escherichia coli Nissle 1917

Lactococcus lactis

Propionibacterium freudenreichii

Bacillus clausii

Bacillus oligonitrophilis



Av betydelse för användning av probiotika

Valet av stam är viktigt:

Samma art men olika stammar → Olika egenskaper och olika effekter.

- Alla stammar av samma art fungerar inte på samma sätt.

Till exempel: *Lactobacillus plantarum* 299v och *Lactobacillus plantarum* HEAL19.

Samma släkte: *Lactobacillus*

Samma art: *plantarum*

Men olika stammar: 299v respektive HEAL19.

Dosen är också viktig:

Vanlig dos 10^9 CFU/dag (intervall 10^7 - 10^{10}).

Dos-respons effekt beror på sjukdom och stam som används.

De flesta probiotika fäster inte permanent vid slemhinnan, därför är ett dagligt intag förmodligen det bästa sättet att bibehålla effektiviteten.



Effekt av probiotika på metabolt syndrom

ORIGINAL ARTICLE: HEPATOLOGY AND NUTRITION

Probiotics to Adolescents With Obesity: Effects on Inflammation and Metabolic Syndrome

*Rikke Juul Gobel, †Nadja Larsen, †Mogens Jakobsen, *Christian Mølgaard, and *Kim Fleischer Michaelsen

ABSTRACT

Objectives: The connections between gut microbiota, energy homeostasis, and inflammation and its role in the pathogenesis of obesity-related disorders are increasingly recognized. We aimed to investigate the effect of the probiotic strain *Lactobacillus salivarius* Ls-33 on a series of biomarkers related to inflammation and the metabolic syndrome (MS) in adolescents with obesity.

Key Words: adolescents, inflammation, metabolic syndrome, obesity, probiotic intervention

(JPGN 2012;55: 673–678)

Evidence from animal studies indicates that the consumption of

- 50 ungdomar, 12-15 år.
- Daglig dos av *L salivarius* Ls-33 (10^{10} CFU) eller placebo under 12 veckor.
- Fann inga signifikanta skillnader för inflammatoriska markörer eller markörer för metabolt syndrom.
- Kunde detektera den probiotiska stammen i 24 av 27 prover.

	Placebo, N = 23			Ls-33, N = 27			<i>P</i> [§]
	Baseline	After intervention	Diff [‡]	Baseline	After intervention	Diff [‡]	
Weight, kg	84.5 ± 13.3	86.5 ± 13.4	2.0 ^{***}	79.9 ± 15.4	81.5 ± 15.9	1.6 ^{***}	0.60
Height, cm	167.3 ± 11.4	168.4 ± 11.6	1.1 ^{**}	163.6 ± 9.0	164.8 ± 8.7	1.2 ^{**}	0.83
BMI-for-age z-score	2.6 ± 0.4	2.6 ± 0.4	0.009 ^{ns}	2.6 ± 0.5	2.6 ± 0.5	0.002 ^{ns}	0.86
Height-for-age z-score	1.2 ± 1.2	1.2 ± 1.2	0.01 ^{ns}	1.1 ± 1.0	1.1 ± 1.0	0.03 ^{ns}	0.60
Waist, cm	103.6 ± 6.0	103.3 ± 6.6	-0.3 ^{ns}	100.8 ± 9.1	101.4 ± 10.5	0.6 ^{ns}	0.28
Hip, cm	106.9 ± 5.6	108.5 ± 6.2	1.6 ^{ns}	105.1 ± 9.5	105.1 ± 9.4	-0.09 ^{ns}	0.091
Waist/hip	1.0 ± 0.03	1.0 ± 0.05	-0.02 ^{ns}	1.0 ± 0.05	1.0 ± 0.06	0.05 ^{ns}	0.059
Skin folds, mm	68.5 ± 18.6	75.3 ± 18.2	6.8 ^{ns}	67.8 ± 22.6	71.0 ± 21.4	3.2 ^{ns}	0.56
Body fat, %	34.0 ± 4.5	33.9 ± 4.2	-0.1 ^{ns}	33.2 ± 3.2	33.2 ± 4.6	0.02 ^{ns}	0.75
BP sys, mmHg	115.0 ± 10.4	114.0 ± 8.3	-1.0 ^{ns}	112.8 ± 7.5	112.0 ± 9.7	-0.8 ^{ns}	0.83 [§]
BP dia, mmHg	68.4 ± 5.1	67.1 ± 5.7	-1.3 ^{ns}	69.6 ± 4.8	68.2 ± 7.3	-1.4 ^{ns}	0.92 [§]

BMI = body mass index; BP dia = blood pressure diastolic; BP sys = blood pressure systolic; diff = difference; ^{ns}Nonsignificant difference between baseline and after intervention, *P* > 0.05.

[§] Values are expressed as mean ± standard deviation.

[‡] Change from baseline to after intervention.

[§] *P* value describes differences between the changes of the intervention groups. *P* values of change from baseline to after intervention in BMI-for-age z-score and height-for-age z-score are calculated using the general linear model adjusted for baseline values. *P* values of change from baseline to after intervention in weight, height, waist, and hip circumference, sum of skin folds, body fat percentage, and BP are calculated by a general linear model analysis adjusted for baseline values, sex, age, and pubertal stage. The *P* value of waist circumference is additionally adjusted for height.

[§] Values are log transformed before statistical tests to obtain a normally distribution.

** Significant difference between baseline and after intervention, *P* < 0.01.

*** Significant difference between baseline and after intervention, *P* < 0.001.

	Placebo, N = 23			Ls-33, N = 27			<i>P</i> [§]
	Baseline	After intervention	Diff [‡]	Baseline	After intervention	Diff [‡]	
Glucose, mmol/L	5.27 ± 0.30	5.19 ± 0.50	-0.08 ^{ns}	5.18 ± 0.76	5.00 ± 0.36	-0.18 ^{ns}	0.052
Insulin, pmol/L	109.00 ± 40.39	91.00 ± 31.03	-18.00 ^{***}	104.68 ± 62.17	98.14 ± 57.92	-6.54 ^{ns}	0.25
HOMA-IR	4.25 ± 1.60	3.51 ± 1.27	-0.74 [*]	4.02 ± 2.39	3.63 ± 2.12	-0.39 ^{ns}	0.51
C-peptide, pmol/L	920.30 ± 230.01	840.69 ± 184.31	-79.61 ^{***}	857.63 ± 292.78	853.52 ± 266.80	-4.11 ^{ns}	0.33
Cholesterol, mmol/L	4.21 ± 0.66	4.12 ± 0.56	-0.088 ^{ns}	4.36 ± 0.72	4.15 ± 0.71	-0.21 ^{ns}	0.87
HDL, mmol/L	1.09 ± 0.21	1.06 ± 0.22	-0.032 ^{ns}	1.08 ± 0.21	1.05 ± 0.19	-0.028 ^{ns}	0.77
LDL, mmol/L	2.50 ± 0.54	2.45 ± 0.44	-0.050 ^{ns}	2.70 ± 0.60	2.54 ± 0.60	-0.16 ^{ns}	0.97
TG, mmol/L	1.22 ± 0.66	1.16 ± 0.65	-0.068 ^{ns}	1.10 ± 0.81	1.04 ± 0.74	-0.061 ^{ns}	0.84 [§]
FFA, μmol/L	389.26 ± 117.85	475.78 ± 176.52	86.52 [*]	339.33 ± 89.97	414.22 ± 132.48	74.89 ^{ns}	0.24
CRP, mg/L	2.45 ± 2.69	3.48 ± 5.02	1.03 ^{ns}	2.05 ± 2.44	1.78 ± 2.34	-0.26 ^{ns}	0.33 [§]
IL-6, pg/mL	1.41 ± 0.89	1.34 ± 0.80	-0.074 ^{ns}	1.46 ± 1.09	1.51 ± 0.75	0.052 ^{ns}	0.53
TNF-α, pg/mL	3.66 ± 5.21	3.78 ± 5.40	0.11 ^{ns}	2.43 ± 1.60	2.46 ± 1.52	0.020 ^{ns}	0.74 [§]
FC, mg/kg	29.39 ± 15.53	25.24 ± 14.74	-4.15 ^{ns}	37.13 ± 48.48	30.48 ± 21.46	-6.65 ^{ns}	0.25

CRP = C-reactive protein; FC = fecal calprotectin; FFA = free fatty acid; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; IL-6 = interleukin-6; LDL = low-density lipoprotein; HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance; ^{ns}Nonsignificant difference between baseline and after intervention, *P* > 0.05; TG = triglyceride; TNF-α = tumor necrosis factor-alpha.

[‡] Values are expressed as mean ± standard deviation.

[‡] Change from baseline to after intervention.

[§] *P* value describes differences in change from baseline to after intervention in the intervention groups. *P* values are calculated using the general linear model adjusted for baseline values, sex, age, and pubertal stage.

^{||} HOMA-IR = glucose (mmol/L) × insulin (pmol/L)/135.

[§] Values are log transformed before statistical tests to obtain a normal distribution.

* Significant difference between baseline and after intervention, *P* < 0.05.

** Significant difference between baseline and after intervention, *P* < 0.01.

*** Significant difference between baseline and after intervention, *P* < 0.001.



LUNDS
UNIVERSITET

Effekt av probiotika på metabolt syndrom

frontiers | Frontiers in Nutrition

TYPE Original Research
PUBLISHED 04 August 2022
DOI 10.3389/fnut.2022.922993

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Carlos Gómez-Gallego,
University of Eastern Finland, Finland

REVIEWED BY
Gabriel Vinderola,
Universidad Nacional del Litoral
(FIQ-UNL), Argentina
Junling Shi,
Northwestern Polytechnical University,
China

*CORRESPONDENCE
Hung-Chih Lin
d0373@mail.cmuh.org.tw
Yao-Tsung Yeh
glycosamine@yahoo.com.tw

†These authors have contributed
equally to this work

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Nutrition and Microbes,
a section of the journal
Frontiers in Nutrition

RECEIVED 18 April 2022

A multi-strain probiotic blend reshaped obesity-related gut dysbiosis and improved lipid metabolism in obese children

An-Chyi Chen^{1,2†}, Tzu-Jung Fang^{3,4†}, Hsieh-Hsun Ho⁵,
Jui-Fen Chen⁵, Yi-Wei Kuo⁵, Yen-Yu Huang⁵, Shin-Yu Tsai⁵,
Shu-Fen Wu^{1,2}, Hung-Chih Lin^{6,7,8*} and Yao-Tsung Yeh^{9,10*}

¹Division of Pediatric Gastroenterology, China Medical University Children's Hospital, Taichung City, Taiwan, ²School of Medicine, China Medical University, Taichung City, Taiwan, ³College of Medicine, Graduate Institute of Clinical Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung City, Taiwan, ⁴Division of Geriatrics and Gerontology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung City, Taiwan, ⁵Department of Research and Design, Giac Biotech Co., Ltd., Tainan City, Taiwan, ⁶Division of Neonatology, China Medical University Children's Hospital, Taichung City, Taiwan, ⁷School of Chinese Medicine, China Medical University, Taichung City, Taiwan, ⁸Asia University Hospital, Asia University, Taichung City, Taiwan, ⁹Aging and Disease Prevention Research Center, Fooyin University, Kaohsiung City, Taiwan, ¹⁰Department of Medical Laboratory Science and Biotechnology, Fooyin University, Kaohsiung City, Taiwan

- 53 överviktiga barn, 6-18 år.
- Daglig dos (10^{10} CFU) av *Lactobacillus salivarius* AP-32, *L. rhamnosus* bv-77, och *Bifidobacterium animalis* CP-9, eller placebo, tillsammans med kostrestriktioner och fysisk aktivitet under 12 veckor.
- HDL och adiponectin ↑
BMI, LDL, totalt serumkolesterol, leptin, TNF- α ↓
- *Lactobacillus* spp. och *B. animalis* ökade hos de individer som fick probiotika.
- Hos de individer som erhöll probiotika återfanns förändring av tarmfloras sammansättning på fyla- och genus nivå.
- Fann även korrelationer mellan de probiotiska bakterierna och olika markörer.



LUNDS
UNIVERSITET

Effekt av probiotika på metabolt syndrom

European Journal of Nutrition (2019) 58:2789–2800
https://doi.org/10.1007/s00394-018-1828-5

ORIGINAL CONTRIBUTION



Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT 7765 supplementation improves inflammatory status in insulin-resistant obese children

Jesús Sanchis-Chordá¹ · Eva M. Gómez del Pulgar² · Joaquín Carrasco-Luna^{1,3} · Alfonso Benítez-Páez² · Yolanda Sanz² · Pilar Codoñer-Franch^{1,4}

Received: 14 April 2018 / Accepted: 18 September 2018 / Published online: 24 September 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose The relationships between gut microbiota and obesity-related co-morbidities have been increasingly recognized. Low-grade inflammation may be the main factor in the pathogenesis of such disorders. We investigated the effect of the potential probiotic *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 on cardiometabolic risk factors, inflammatory cytokines and gut microbiota composition in obese children with insulin resistance.

Methods The study included 48 obese children (10–15 years old) with insulin resistance. They received dietary advice and were assigned to take the capsules with or without probiotic (10^9 – 10^{10} CFU) daily for 13 weeks. Clinical, biochemical and gut microbiome measurements were made at baseline and at the end of the intervention.

Results There was a significant improvement in body mass index in all children after the intervention, suggesting that weight changes are related to the dietary advice. A significant decrease in circulating high-sensitive C-reactive protein ($P=0.026$) and monocyte chemoattractant protein-1 ($P=0.032$) and an increase in high-density lipoprotein cholesterol ($P=0.035$) and omentin-1 ($P=0.023$) in children receiving probiotic supplementation were observed compared to the control group. Regarding gut microbiota, probiotic administration significantly increased the proportion of the *Rikenellaceae* family members, particularly of the *Alistipes* genus.

Conclusions The beneficial effects of the intervention on inflammatory markers and lipid profile suggest that *B. pseudocatenulatum* CECT 7765 intake together with dietary recommendations can improve inflammatory status in children with obesity and insulin resistance. These effects are parallel to increases in bacterial groups associated with a lean phenotype. The modulation of gut microbiota with probiotic supplementation can be considered an effective tool to ameliorate some obesity-related disorders in children.

Keywords *Bifidobacterium pseudocatenulatum* · Children obesity · Gut microbiota · Monocyte chemoattractant protein-1 · Omentin-1 · Probiotics

48 överviktiga barn, 10-15 år med insulinresistens.

Daglig dos (10^9 – 10^{10} CFU) *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 eller placebo under 13 veckor samt kostråd.

Sigifikant förbättring av BMI, CRP↓, MCP-1↓, HDL↑, omentin-1↑.

Förändring av tarmfloras sammansättning.



LUNDS
UNIVERSITET

Effekt av probiotika på metabolt syndrom

ORIGINAL ARTICLE: HEPATOLOGY

Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents

Fatemeh Famouri, Zainab Shariat, Mahin Hashemipour, Mojtaba Keikha, and Roya Kelishadi

See "The Use of Probiotics in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Teachable Moment or Missed Opportunity?" by Nobili and Cucchiara on page 336.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to evaluate the effects of some probiotics on sonographic and biochemical nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Methods: This randomized triple-blind trial was conducted among 64 obese children with sonographic NAFLD. They were randomly allocated to receive probiotic capsule (containing *Lactobacillus acidophilus* ATCC B3208, 3×10^9 colony forming units [CFU]; *Bifidobacterium lactis* DSMZ 32269, 6×10^9 CFU; *Bifidobacterium bifidum* ATCC SD6576, 2×10^9 CFU; *Lactobacillus rhamnosus* DSMZ 21690, 2×10^9 CFU) or placebo for 12 weeks.

Results: After intervention, in the probiotic group the mean levels of alanine aminotransferase decreased from 32.8 (19.6) to 23.1 (9.9) U/L ($P=0.02$) and mean aspartate aminotransferase decreased from 32.2 (15.7) to 24.3 (7.7) U/L ($P=0.02$). Likewise the mean cholesterol, low-density lipoprotein-C, and triglycerides as well as waist circumference decreased in the intervention group, without significant change in weight, body mass index, and body mass index z score. After the trial, normal liver sonography was reported in 17 (53.1%) and 5 (16.5%) of patients in the intervention and placebo groups, respectively.

Conclusions: The present findings suggest that a course of the above-mentioned probiotic compound can be effective in improving pediatric NAFLD.

Key Words: adolescents, children, nonalcoholic fatty liver disease, obesity, probiotics

(JPGN 2017;64: 413–417)

What Is Known

- Nonalcoholic fatty liver disease is a growing disorder in children and adolescents.
- Low compliance of children for lifestyle change necessitates other treatments.
- No medical treatment is approved for pediatric non-alcoholic fatty liver disease.

What Is New

- A course of probiotics studied had significant effect on improving the level of liver enzymes and sonographic fatty liver.
- A 12-week course of probiotics studied was effective in improving nonalcoholic fatty liver disease and lipid profile of obese children.
- The effects of the probiotics studied on improving pediatric nonalcoholic fatty liver disease were independent of the weight status.

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered as the most common chronic liver disease among children and adolescents (1). The condition is the hepatic manifestation of metabolic syndrome (2). NAFLD is a general term that refers to a spectrum of liver disease ranging from steatosis to nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis (3).

During last decades, the prevalence of NAFLD had a considerable escalating trend in the pediatric population; this increasing prevalence is mainly because of the nutritional transition and the rapid increase in the prevalence of childhood obesity (4). Epidemiological studies, using noninvasive diagnostic methods, have reported an estimated prevalence rate of NAFLD from 3% to 10%

- 64 överviktiga barn med NAFLD, 10-18 år.
- Daglig dos (10^9 CFU) av *Lactobacillus acidophilus* B3208, *Bifidobacterium lactis* 32269, *Bifidobacterium bifidum* SD6576, *Lactobacillus rhamnosus* 21690, eller placebo under 12 veckor.

Variables	Probiotic			Placebo		
	Before	After	P^*	Before	After	P^*
WC, cm	82.2 (14.7)	80.3 (15.1)	0.001	81.4 (6.8)	80 (7.2)	0.06
AST, U/L	32.2 (15.7)	24.3 (7.7) [‡]	0.002	30.2 (12.9)	26.6 (11.8) [‡]	0.006
ALT, U/L	32.8 (19.6)	23.1 (9.6) [‡]	0.002	28.9 (13.7)	26.2 (12.9) [‡]	0.20
Lipid profile						
Cholesterol	157.31 (57.11) [‡]	145.06 (47.87) [‡]	<0.001	108.00 (24.33) [‡]	105.43 (23.56) [‡]	0.07
HDL-C	46.25 (12.08) [‡]	46.75 (11.32)	0.18	34.53 (4.64) [‡]	36.53 (10.21) [‡]	0.25
LDL-C	87.93 (28.74)	81.65 (23.49)	<0.001	79.25 (14.18)	78.31 (12.93)	<0.001
Triglyceride	112.53 (50.46)	100.56 (44.80)	<0.001	96.03 (20.65)	91.87 (19.14)	<0.001
Fatty liver (grade) [n (%)]						
Normal	0 (0%)	17 (53.1%) [‡]	<0.001	0 (0%)	5 (16.5%) [‡]	
Grade I	20 (62.5%)	8 (25%)		18 (56.2%)	15 (46.9%)	0.008
Grade II	12 (37.5%)	7 (21.9%)		14 (43.8%)	12 (37.5%)	

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; WC = waist circumference.

* P value for difference within groups throughout the study.

[‡] P value <0.05 for difference between probiotic and placebo groups before intervention.

[‡] P value <0.05 for difference between probiotic and placebo groups after intervention.



LUNDS
UNIVERSITET

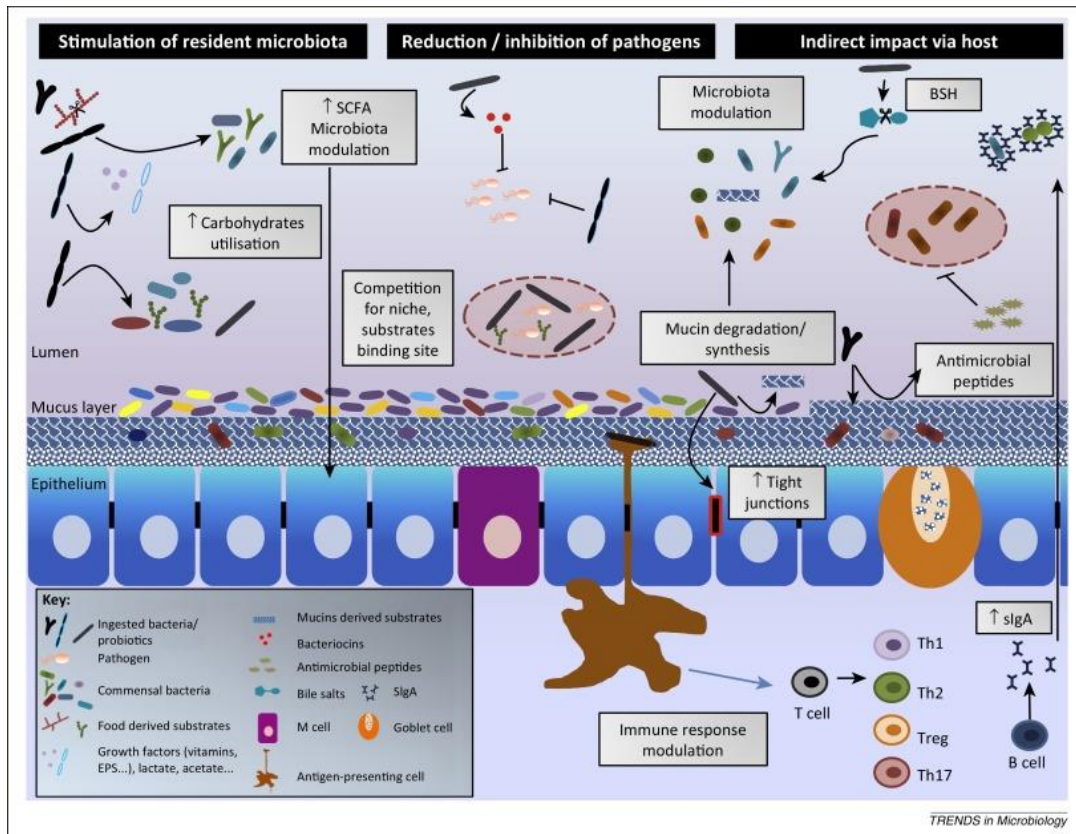
Tolkning av studieresultat

Att dra slutsatser från litteraturen kan vara svårt, då studier av probiotiska effekter inkluderar:

- Många olika sjukdomar, men även effekter i friska individer.
- Studierna genomförs i olika länder.
- Studierna baseras på olika probiotiska bakterier.
- Man använder sig av olika doser.
- Man använder olika analysmetoder.
- Studierna inkluderar för få individer.



Den normala tarmfloran och livsmedelsburna bakterier



Tarmfloran består av ett bestående- och ett tillfälligt samhälle av bakterier.

Sammansättningen av det tillfälliga bakteriesamhället beror på:

- Nylig exponering.
- Vårdens eget ekosystem.
- Kosten.
- Egenskaperna hos de konsumerade bakterierna.



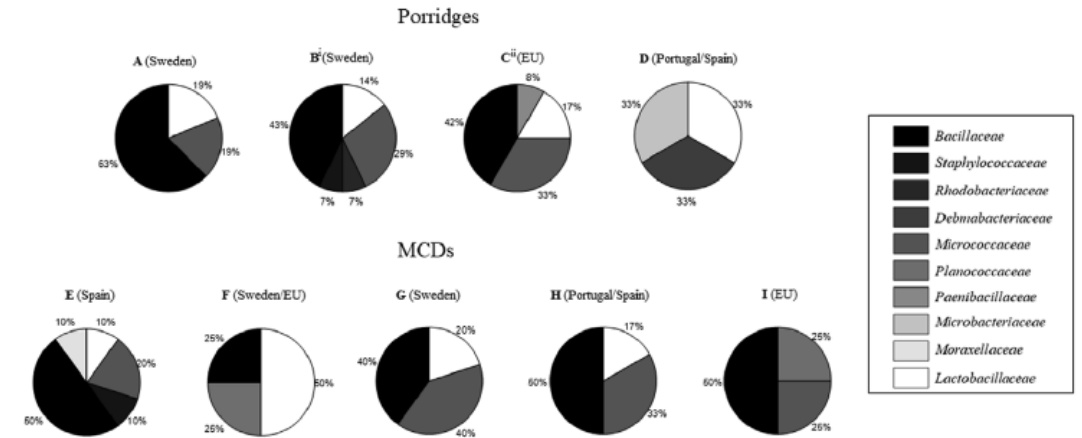
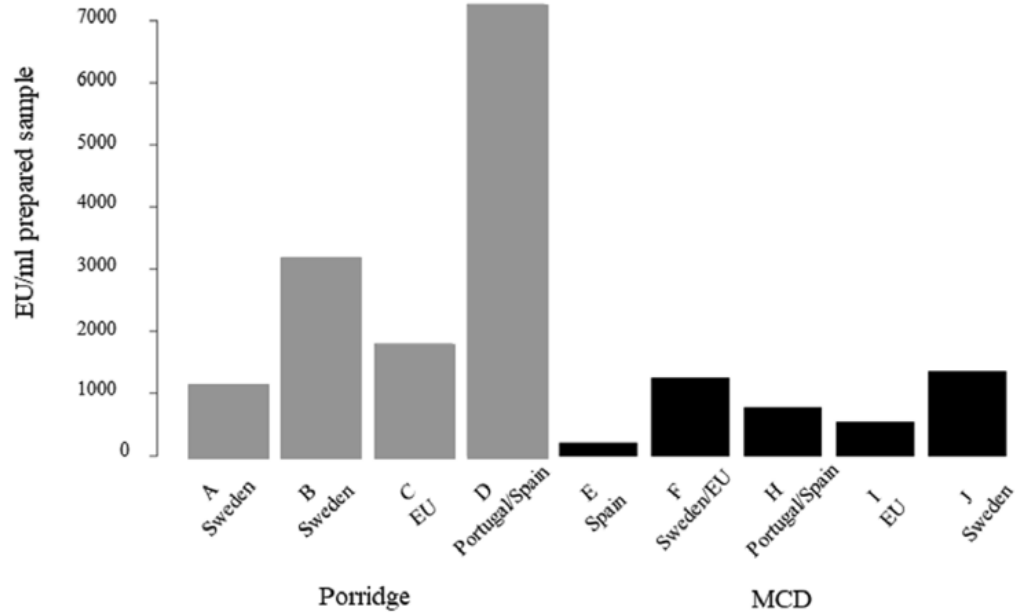
Commercial infant cereals contain high concentrations of endotoxins and viable *Bacillus* spp.



E. Oscarsson^a, E.M. Hård Af Segerstad^a, C. Larsson^b, K. Östbring^b, D. Agardh^a, Å. Håkansson^{b,*}

^aThe Diabetes and Celiac Disease Unit, Department of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Sweden

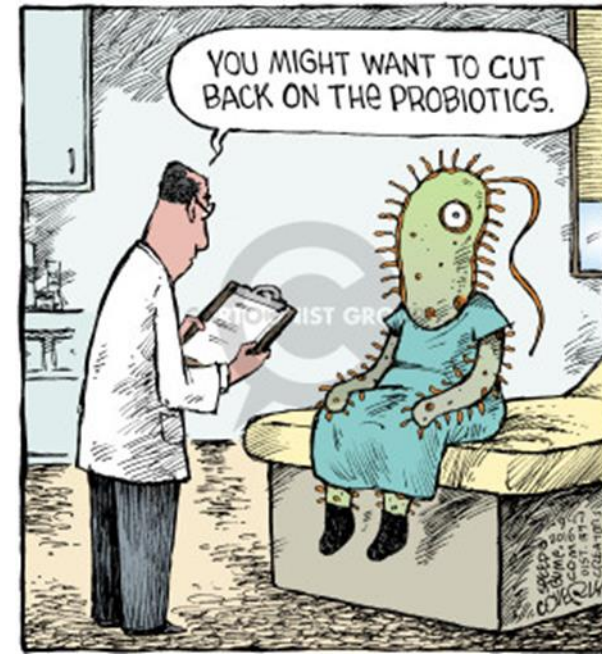
^bDepartment of Food Technology, Engineering and Nutrition, Lund University, Naturvetarvägen 12, 22100, Lund, Sweden



Tusen tack för er uppmärksamhet



LUND
UNIVERSITY



Kontaktuppgifter:
asa.hakansson@food.lth.se
046-222 83 26; 0704-566277