



Food & Bio Cluster  
Denmark



# Tarmens Bakteriesamfund

Hvilken rolle spiller det i forhold til kost og sundhed?

# Tarmens bakteriesamfund - Hvilken rolle spiller det i forhold til kost og sundhed?

Juni 2023

Copyright: DTU Fødevareinstituttet

Foto på forsiden: Colourbox

ISBN: 978-87-7586-015-9

Udarbejdet af

Tine Rask Licht, Martin Frederik Laursen og Egon Bech Hansen

Rapporten findes i elektronisk form på adresserne:

[www.food.dtu.dk](http://www.food.dtu.dk)

og

[www.foodbiocluster.dk/viden](http://www.foodbiocluster.dk/viden)

Denne rapport er udarbejdet af DTU Fødevareinstituttet med støtte fra Food & Bio Cluster Denmark og Uddannelses- og Forskningsstyrelsen.

DTU Fødevareinstituttet

Kemitorvet

2800 Lyngby

Tlf.: +45 35 88 70 00

Fax +45 35 88 70 01



## Forord

Denne rapport er udarbejdet af DTU Fødevareinstituttet med støtte fra Food & Bio Cluster Denmark og Uddannelses- og Forskningsstyrelsen. Formålet med rapporten er at opsummere den nuværende viden om, hvordan tarmens bakteriesamfund, også kaldet tarmens mikrobiom, påvirkes af kosten, og hvilken betydning det har for menneskers sundhed.

Rapporten bygger på aktuel forskning udført på DTU Fødevareinstituttet samt på international litteratur.

## Indhold

Forord.....	1
1. Kostens påvirkning af menneskets tarmbakteriesamfund – mikrobiomet.....	3
1.1. Kostens betydning for mikrobiomet hos børn .....	3
1.2. Kostens betydning for mikrobiomet hos voksne .....	5
2. Mikrobiomets rolle for menneskers sundhed .....	6
2.1. Strukturer på bakteriers overflade påvirker receptorer (modtagere) i tarmen.....	6
2.2. Bakterierne laver produkter (metabolitter), som påvirker kroppen.....	8
2.2.1. Bakteriers omsætning af kulhydrater .....	9
2.2.2. Bakteriers omsætning af proteiner .....	9
2.2.3. Bakteriers omsætning af galdesalte.....	9
3. Mikrobiomets betydning for påvirkningen fra fremmedstoffer og kemikalier i maden .....	10
3.1. Fremmedstoffer fra kosten kan påvirke mikrobiomet.....	11
3.2. Mikrobiomet kan påvirke omsætning og optag af fremmedstoffer fra kosten .....	11
4. Kosttilskud og ingredienser, der har til formål at påvirke mikrobiomet .....	12
4.1. Probiotika .....	12
4.2. Præbiotika .....	13
4.3. Postbiotika.....	14
5. Kommunikation og forbrugerforståelse.....	14
6. Referencer .....	16

## 1. Kostens påvirkning af menneskets tarmbakteriesamfund – mikrobiomet

### 1.1. Kostens betydning for mikrobiomet hos børn

Når et menneskefoster ligger i livmoderen, er tarmen tom for levedygtige mikroorganismer. Men allerede ved treårsalderen har vi cirka  $10^{14}$  eller 100 billioner bakterier i tarmen. Så der sker en rivende udvikling med vores tarmbakteriesamfund i løbet af de første leveår.

Fra det øjeblik, hvor fosterhinden brister, har bakterier fra omgivelserne adgang til det lille barns mave-tarmkanal. De første bakterier, der kommer ind i tarmen, er dem, som barnet sluger på vej ud gennem fødselskanalen og dermed bliver eksponeret for under fødslen. Mikrobiomet hos et vaginalt født spædbarn indeholder derfor typisk de bakteriearter, som også findes i vagina og på huden omkring moderens endetarm.

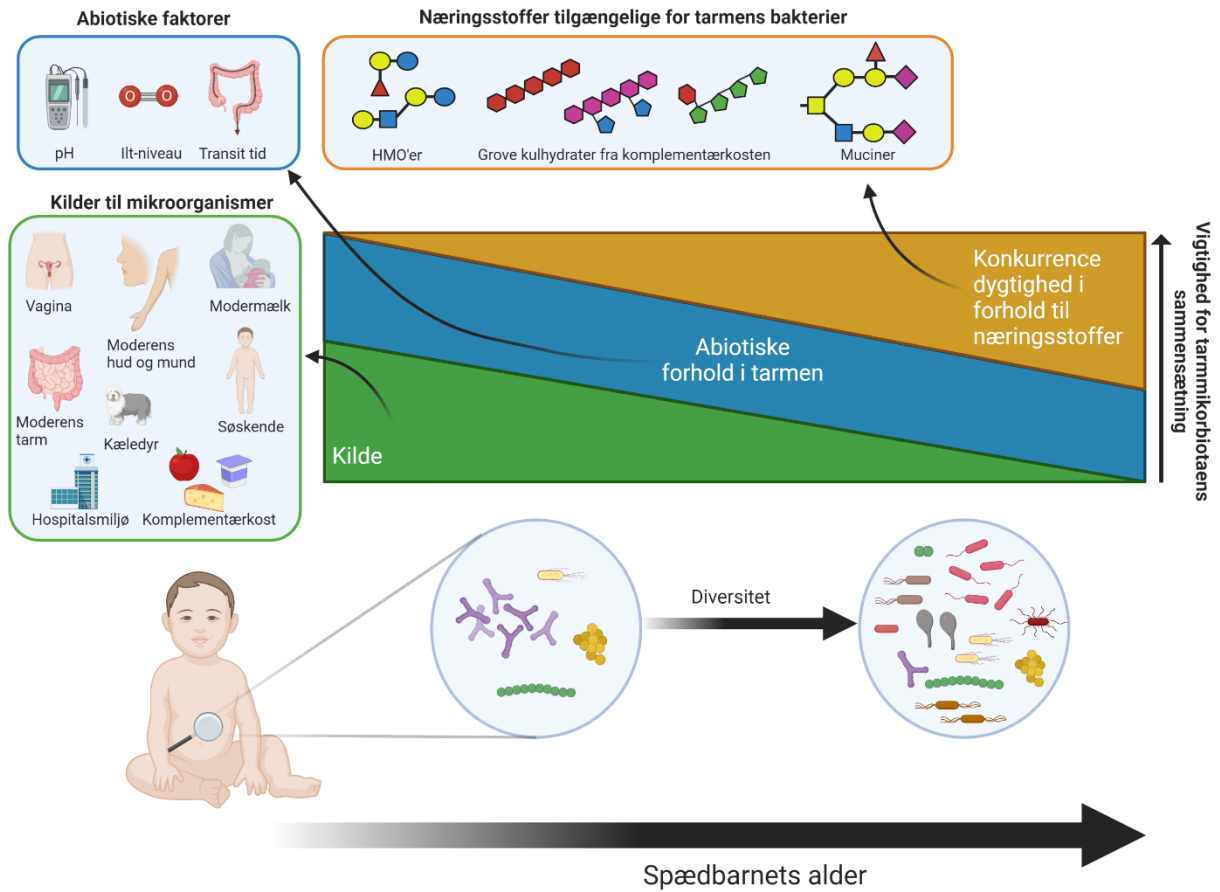
Børn født ved kejsersnit har et lidt anderledes mikrobiom, som afspejler, at de første bakterier er kommet fra de omgivelser, som barnet har været i kontakt med under forløsningen via maveskindet. Denne forskel er dog kun tydelig i de første dage eller uger efter fødslen. Efterhånden som der kommer flere og flere bakteriearter fra omgivelserne og fra barnets kost ind i tarmen, vil bakteriesamfundet i højere grad afspejle, hvilke vækstforhold og næringsstoffer der er i tarmen, end hvor bakterierne kommer fra (1).

Som foster bliver barnet forsynet med ilt via moderkagen, mens det straks efter fødslen skal bruge sine egne lunger. For den nyfødtes tarm begynder der imidlertid en omstilling i den modsatte retning, dvs. henimod iltfrie forhold. En sund tarm er kendetegnet ved et mikrobiom, der består af en kompleks samling af mere eller mindre anaerobe mikroorganismer. Nogle af disse tåler slet ikke ilt, nogle er anaerobe, men ilttolerante, og endelig er der nogle, som kan vokse både med og uden ilt, og som forbruger ilten, hvis den er til stede. Den sidste gruppe er formentlig med til at skabe anaerobe forhold i tarmen i løbet af de første timer og dage efter fødslen (2).

Modermælk er den faktor, som tidligt i livet allertydeligst påvirker bakteriernes vækstforhold og konkurrencen imellem dem. Utallige studier viser, at ammede børn har en højere forekomst af bakterier af slægten *Bifidobacterium*. I nogle tilfælde kan disse udgøre helt op til 90 pct. af tarmmikrobiomet. Forklaringen skal findes i, at modermælk er rig på humane oligosaccharider, også kaldet HMO'er, som er suktermolekyler, der ikke kan nedbrydes af barnets egne fordøjelsesenzymer og derfor er tilgængelige for tarmens bakteriepopulationer. Bestemte arter og underarter af *Bifidobacterium*, herunder *B. breve*, *B. bifidum*, og *B. longum subspecies infantis* er højt specialiserede i at anvende HMO'erne som næringskilde. Disse bakteriearter har transportører i deres membran, som kan føre HMO'erne ind i cytoplasmaet, og de har enzymer til rådighed, som kan klippe oligosaccharid-kæderne over i mindre suktermolekyler. Samtidig med deres evne til at bruge HMO'er har denne gruppe af bifidobakterier en specifik evne til at omdanne de aromatiske aminosyrer tryptophan, phenylalanin og tyrosin til deres respektive aromatiske mælkesyreformer. De aromatiske mælkesyrer interagerer med receptorer i tarmvæggen og med immunceller i barnets krop og er på den måde med til at fremme udviklingen af tarmens barrierefunktion og et sundt immunsystem (3). De bidrager til at nedsætte barnets risiko for infektionssygdomme og for at udvikle immunrelaterede sygdomme (4).

Efterhånden som barnet introduceres for nye fødeemner, stiger diversiteten i tarmens mikrobiom. I overgangsfasen fra amning eller modermælkserstatning til mere fast føde drives udviklingen i tarmmikrobiomet således primært af, hvor langt barnet er kommet i processen med at spise den samme mad som resten af familien (5, 6). Jo mere kompleks kosten er ved nimbånedersalderen, jo mere komplekst er mikrobiomet. Andre faktorer bidrager dog også til diversiteten. Eksempelvis får børn, som har ældre søskende i hjemmet, hurtigere en højere diversitet og en højere forekomst af den sundhedsgavnige bakterie *Faecalibacterium prautnitzii* end børn, som er ældstesøskende eller enebørn

(7, 8). Udvikling af et diversit og alderssvarende tarmmikrobiom igennem de første leveår ser ud til at spille en rolle både for normal vækst og for udvikling af immun- og nervesystemerne.



Kort efter fødslen afspejler barnets tarmbakteriesamfund hvilke kilder, mikroorganismerne er kommet fra. Senere bliver betydningen af modermælk og kost afgørende for hvordan tarmens bakteriesammensætning ser ud. Modifieret efter ref 1. Figuren er lavet med BioRender.



*Modermælk er rig på humane oligo-saccharider, som meget effektivt fremmer koloniseringen af specifikke underarter af Bifidobacterium i tarmen. Foto: Colourbox.*

## 1.2. Kostens betydning for mikrobiomet hos voksne

Hos voksne er mikrobiomet etableret og individuelt. Det betyder, at variationen fra person til person langt overstiger den variation, som kan ses hos det enkelte menneske hen over tid. Alligevel kan bestemte kostændringer have en markant effekt på mikrobiomet. Den del af kosten, som vi mennesker kan fordøje effektivt med vores egne fordøjelsesenzymer, bliver optaget tidligt i tyndtarmen og når derfor typisk ikke ned til den store mængde af bakterier, som bor i vores tyktarm. Eksempler på letfordøjelige kulhydrater er sukker og stivelse, som findes i kartofler, ris og raffineret mel. Disse typer af kost forventes derfor ikke at påvirke tyktarmens bakteriesammensætning synderligt.

Men ud over sukker og stivelse indeholder vores kost også en masse andre typer kulhydrater, som vi ikke kan fordøje uden hjælp fra tarmbakterierne. Det er især de grove kulhydrater, også kendt som kostfibre, der findes i plantecellevægge, og som omfatter både forgrenede og uforgrenede sukkerkæder (polysakkarider) af fructaner, glucaner, galaktaner og pektiner. De er en del af stort set alle typer af grøntsager og findes i store mængder i fiberrige madvarer som jordskokker, porrer, løg og fuldkornsprodukter samt i skrællen på frugt. Fordi de ikke kan fordøjes af menneskers fordøjelsesenzymer, passerer de hele vejen ned til bakterierne i tyktarmen og udgør en vigtig næringskilde for de undergrupper af bakterier, som kan omsætte dem. Derfor kan man se en sammenhæng mellem kostens indhold af komplekse og ufordøjelige kulhydrater og tarmens indhold af de bakteriearter, der kan fordøje dem. Eksempler på bakteriearter, der er gode til at omsætte kulhydrater fra kosten, er arter og underarter af slægten *Bifidobacterium*, herunder især *B. adolescentis* og *B. longum*.

*supspecies longum*, men også arter af slægten *Bacteroides*, som eksempelvis *Ba. cellulosilyticus* og *Ba. thetaiotamicron* (9, 10). Vegetarer og veganere har typisk mange *Bacteroides*, som lever af polysakkariderne fra plantekosten (11). Mennesker, som spiser glutenfrit og derfor mangler fibre fra hvede, rug og byg i deres kost, har tilsvarende meget lave eller ingen bakterier af slægten *Bifidobacterium* i tarmen (12).

## 2. Mikrobiomets rolle for menneskers sundhed

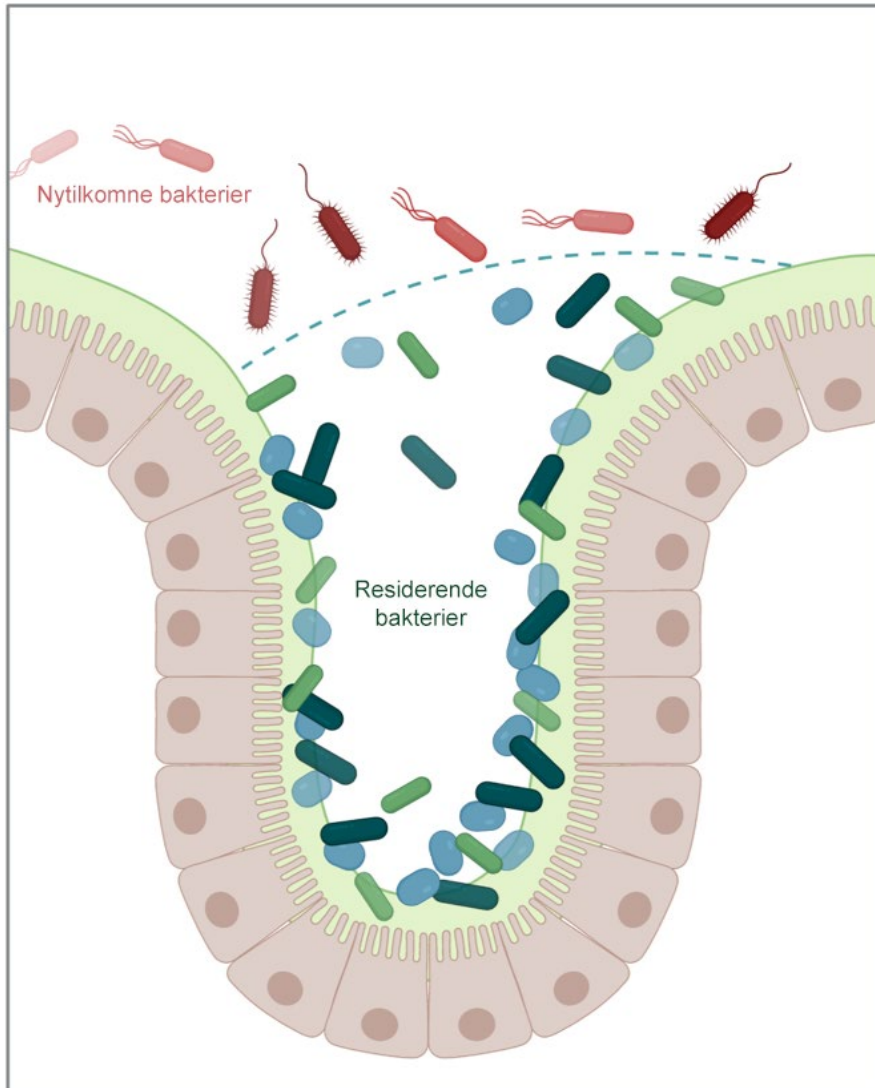
### 2.1. Strukturer på bakteriers overflade påvirker receptorer (modtagere) i tarmen

Bakterier fra tarmen kan interagere med kroppen via såkaldte receptorer. En del af receptorerne har til opgave hele tiden at monitorere, om der er sygdomsfremkaldende bakterier til stede, sådan at de kan give kroppen besked om at starte et immunrespons imod de uvelkomne gæster, hvis der er behov for det. Men immunsystemet skal først lære at kende forskel på uskadelige og potentielt skadelige bakterier. Især i de første år af et menneskes levetid, hvor immunsystemet bliver dannet og uddannet, er det derfor vigtigt, at vi via tarmen møder en mangfoldighed af forskellige bakterier. Hygiejne er vigtigt for at forhindre spredning af sygdomme, men alle de bakterier, som naturligt bor på og i raske mennesker, skal vi i udgangspunktet ikke være bange for. Det er veldokumenteret, at børn, som har ældre søskende, har en lavere risiko for at udvikle sygdomme som astma og allergi (13). Det samme gælder børn, som er vokset op på landet, og børn, som har kæledyr i hjemmet. De fleste forskere er nu enige om, at den øgede risiko hænger sammen med en mangel på eksponering for en divers mængde af bakterier i den helt tidlige fase af livet. Men over flere generationer betyder hygiejne og antibiotika, at vi mennesker mister mere og mere af biodiversiteten i tarmen, hvilket måske er en del af forklaringen på den store vækst i forekomsten af immunrelaterede sygdomme, som øjeblikket ses i den vestlige del af verden. Det er sygdomme som allergier, hvor immunsystemet overreagerer på proteiner, som ikke er skadelige for os, men også sygdomme som colitis ulcerosa og diabetes type 1, hvor immunsystemet reagerer uden god grund og går til angreb på uskadelige bakterier eller på kroppen selv.

Tarmens mikrobiom har altså en vigtig rolle i uddannelsen af immunsystemet tidligt i livet, men også hos voksne kan et sundt og divers bakteriesamfund i tarmen være med til at beskytte os mod infektioner. Mangfoldigheden af bakterier i vores tarm udgør nemlig en såkaldt koloniseringsbarriere, som gør det svært for nyankomne mikroorganismer at få fodfæste i tarmen. Barrieren opstår, fordi det eksisterende bakteriesamfund så at sige allerede har besat alle ledige pladser i økosystemet – de udnytter allerede den tilgængelige næring og sidder på alle de steder, hvor en ny bakterie ellers kunne finde grobund. Hvis man "slår hul" i koloniseringsbarrieren med antibiotikabehandling, kan det betyde, at man øger modtageligheden for en skadelig infektion, for eksempel med bakterien *Clostridiodes difficile* (14).

Det er en god idé at opretholde en stærk koloniseringsbarriere i form af en høj mikrobiologisk diversitet i tarmen. Det kan man gøre ved at spise varieret, og især ved at spise mange slags frugt og grønt (15).





*Tarmens bakteriesamfund udgør en koloniseringsbarriere, der forhindrer sygdomsfremkaldende bakterier i at etablere sig. De lysebrune celler udgør indersiden af tarmvæggen, som er dækket af et lag af tarmslim, markeret med lysegrønt. Blå/grønne mikroorganismer markerer det etablerede mikrobiom, mens de røde er nytilkomne og potentielt skadelige bakterier. Figuren er lavet med BioRender.*



*En varieret kost rig på grønt, fuldkorn og frugt, er med til at vedligeholde et sundt bakteriesamfund i tarmen. Foto: Colourbox.*

## 2.2. Bakterierne laver produkter (metabolitter), som påvirker kroppen

Det er ikke kun bakterierne selv, der kan påvirke vores krop og sundhed. Det gælder også de produkter, som er resultatet af bakteriernes stofskifte, og som vi også kalder for metabolitter. Forskellige arter af bakterier kan producere forskellige typer af metabolitter. Bakterierarten er afgørende for slutprodukterne, men også de næringsforhold og andre fysisk-kemiske forhold, som bakterierne møder i tarmen, bestemmer, hvilke metabolitter en bakteriepopulation laver. Næringsforholdene for tarmens bakteriesamfund bliver logisk nok påvirket af, hvad vi spiser. Det er især de dele af vores kost, som vi ikke selv kan fordøje, der når ned til tarmbakterierne – nemlig de grove kulhydrater fra frugt, grønt og fuldkorn. Der er dog også en lille del af det protein og fedt, som vi spiser, der undslipper fordøjelsen i tyndtarmen og kommer ned til det store bakteriesamfund i tyktarmen.

Bakterierne i den iltfri tarm må klare sig uden at bruge ilt i deres stofskifte og opnår en fordel, hvis de kan omsætte (reducere) andre stoffer end ilt (16). De reducerede metabolitter kan opfattes som et fingeraftryk af tarmens tilstand, med hensyn til hvilke bakterier der er til stede, hvilken kost der er indtaget, og om tarmen er anaerob. Receptorer i tarmvæggen måler metabolitterne og udgør en af flere kommunikationskanaler mellem tarmen og vores øvrige organer.

### 2.2.1. Bakteriers omsætning af kulhydrater

Når tarmbakterierne nedbryder plantemateriale fra kosten, frigøres der en lang række stoffer, som dermed bliver tilgængelige for kroppen (17). Under ét kalder vi dem fytokemikalier, og de omfatter stoffer som flavonoider og polyphenoler. Selvom de ikke er næringsstoffer, som den menneskelige krop kan bruge direkte, regnes mange af dem for at have sundhedsfremmende effekter, især fordi de ofte er stærke antioxidanter.

De kortkædede fedtsyrer, eddikesyre, propionsyre og smørsyre er de vigtigste og nok hidtil bedst beskrevne produkter, som dannes, når tarmens bakterier omsætter plantefibre. (18). Især smørsyre er kendt for at fungere som brændstof til cellerne på indersiden af tarmen og medvirker dermed til at vedligeholde en sund tarmvæg og forebygge cancer i tarmen. Hvis man har et højt indtag af fibre, regner vi med, at op til 5-10 pct. af kroppens samlede energiindtag kommer fra tarmbakteriernes fiberomsætning. De kortkædede fedtsyrer medvirker til at holde en surhedsgrad i tarmen, som gør det svært for mange sygdomsfremkaldende bakterier at klare sig i konkurrencen med de andre tarmbakterier. De kan også signalere til receptorer i tarmen, der regulerer kroppens immunsystem, og på den måde modvirke skadelig inflammation.

De produkter, som dannes, når bakterier omsætter de grove kulhydrater fra grøntsager og frugt, er altså overordnet set sunde for kroppen. Det stemmer fint overens med den sammenhæng mellem sundhed og indtag af frugt og grønt, som er dokumenteret i utallige epidemiologiske studier (19), og som også afspejles i Fødevarestyrelsens kostråd.

### 2.2.2. Bakteriers omsætning af proteiner

Selvom de fleste af de proteiner, vi spiser, bliver effektivt fordøjet af de menneskelige fordøjelsesenzymer og optaget i tyndtarmen, er der alligevel et lille overskud, som når videre til tyktarmens bakteriesamfund. Det kan nedbrydes af bakterierne, hvorved aminosyrer – de byggesten, som proteiner er lavet af – bliver frigjort og gjort tilgængelige for både kroppen og de bakterier, som kan bruge dem. Forgrenede fedtsyrer er endnu et vigtigt produkt af bakteriers omsætning af proteiner. Men processen resulterer også i dannelsen af skadelige stoffer som ammoniak, svovlbrinte, phenoler og indoler, og der frigøres en række potentielt kræftfremkaldende stoffer som hæm, nitrosaminer og PAH'er (polyaromatiske kulhydrater) under omsætningen af proteiner fra kød (20). Derfor er det tilrådeligt at minimere bakteriel omsætning af proteiner fra kosten.

Især to faktorer påvirker bakteriernes proteinnedbrydning, nemlig kostens sammensætning og tarmens gennemløbstid, også kaldet transittiden. Kulhydrater er den lettest tilgængelige og mest effektive energikilde for de fleste bakterier. Når der er fermenterbare kulhydrater til stede, er de derfor bakteriernes førstevalg, og først når de er løbet tør for kulhydrater, omstiller de sig til at bruge andre kilder, herunder proteiner. Hvis kosten har et højt indhold af de grove kulhydrater, som ikke fordøjes af kroppens egne fordøjelsesenzymer, men som kan bruges af bakterierne, vil der gå længere tid, før tarmens bakteriesamfund har brugt dem op og går over til proteinomsætning. En lang transittid vil give bakteriesamfundet længere tid til at forbruge kulhydraterne og slå om til proteiner, hvorfor transittidens længde også er koblet til mængden af proteinomsætning i tarmen (21). Hvis man vil minimere bakteriernes proteinomsætning i sin tarm, gælder det altså dels om at spise en fiberrig kost, og dels om at få tømt tarmen regelmæssigt og ofte. Det første kan man opnå ved så vidt muligt at følge de officielle kostråd. Det sidste kan man påvirke ved at drikke vand, bevæge sig og gå på toilettet, når man skal.

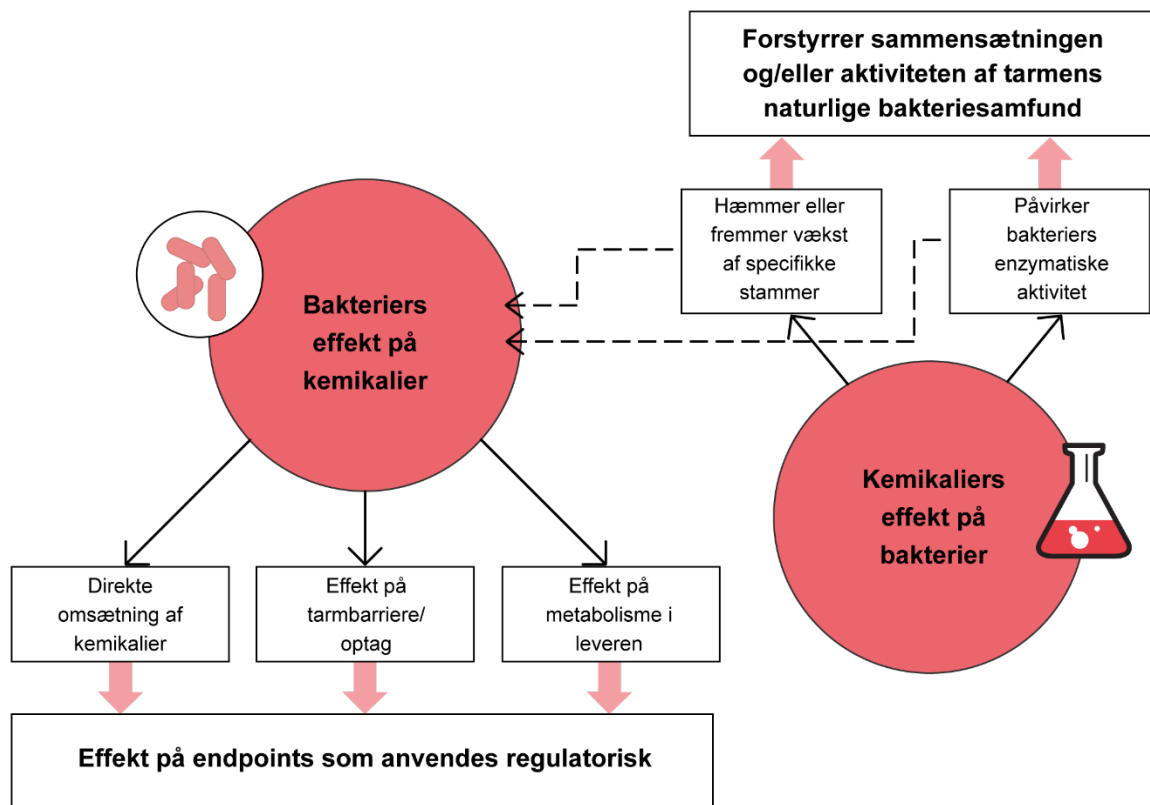
### 2.2.3. Bakteriers omsætning af galdesalte

Galdesalte dannes i leveren ud fra kolesterol og sendes ud i begyndelsen af tarmen, hvor de hjælper med at opløse og fordøje fedtstoffer, vitaminer og næringsstoffer fra maden. En stor del af galdesaltene optages igen fra tarmen og sendes tilbage til leveren, hvor de kan genbruges. Tarmens bakterier omdanner galdesaltene til sekundære galdesalte, som har en lang række forskellige funktioner. Galdesaltene kan påvirke receptorer i tarmen og i leveren og dermed regulere processer i kroppen.

Tarmens bakterier kan påvirke, hvor mange galdesalte der sendes tilbage til leveren via deres omdannelse af galdesaltene (og dermed, hvor meget 'nyt' kolesterol der er brug for). Samtidig bestemmer bakteriernes omdannelse af galdesaltene, hvilke receptorer der aktiveres. Samspillet er meget komplekst, og der er meget, vi stadig ikke forstår. Men der er en stigende mængde litteratur, som peger på, at samspillet mellem tarmens bakteriesamfund og galdesalte har betydning for udvikling af metaboliske sygdomme som type-2 diabetes, forhøjet blodtryk og hjertekarsygdomme (22).

### 3. Mikrobiomets betydning for påvirkningen fra fremmedstoffer og kemikalier i maden

Det komplekse bakteriesamfund i tarmen har betydning for, hvordan fremmedstoffer, som vi indtager i form af fødevarerforureninger, tilsætningsstoffer eller medicin, bliver optaget og omsat i kroppen. Stofferne kan også påvirke bakteriesamfundet og dermed måske indirekte have indflydelse på tarmens og kroppens sundhed (23).



*Bakterierne i tarmen kan have effekt på optag og omsætning af kemikalier, og samtidig kan kemikalierne påvirke bakteriernes vækst og sammensætning (ref 20). Figuren er oversat fra ref 20.*

### 3.1. Fremmedstoffer fra kosten kan påvirke mikrobiomet

Der foreligger en række eksempler på, at tilsætningsstoffer og forureninger i maden måske påvirker menneskers sundhed via deres effekt på tarmens bakterier. Eksempelvis er emulgeringsmidler, der er mistænkt for at ændre tarmens mikrobiota og dermed påvirke inflammatoriske tarmsygdomme (24) mens kunstige sødestoffer mistænkes for at påvirke risikoen for type 2-diabetes via deres effekt på tarmens bakteriesamfund (25). Det er sandsynligt, at fremmedstofferne kan påvirke bakteriernes vækst og/eller deres enzymatiske aktivitet (se figur). Det er dog vigtigt at understrege, at en eventuel effekt på mikrobiomet ikke nødvendigvis er relevant for sundheden. Derfor skelner vi mellem en uskadelig påvirkning af mikrobiomet og en egentlig mikrobiomforstyrrende effekt, hvor det sidstnævnte begreb involverer en kobling til markører for sundhed eller sygdom, som ligger ud over den direkte effekt på tarmens bakteriesammensætning.

Det er også vigtigt at forstå, at selvom man kan påvise en effekt af et kemikalie på bakteriers vækst i laboratoriet, er det ikke sikkert, at denne effekt også findes i tarmen, hvor næringsforhold og fysisk-kemiske omgivelser er anderledes. Dette er for eksempel beskrevet for pesticidet Glyphosat (Roundup®), som blokerer bakteriers evne til selv at syntetisere nødvendige aminosyrer. Glyphosat har en tydelig effekt på bakterier i laboratoriet, hvis der er mangel på aminosyrer i vækstmediet, men effekten forstyrrer ikke mikrobiomet hos rotter, fordi bakterierne dér har adgang til de krævede aminosyrer (26).

### 3.2. Mikrobiomet kan påvirke omsætning og optag af fremmedstoffer fra kosten

Ud over den direkte effekt af fødevarerborne forureninger på tarmbakteriesamfundets sammensætning, som vi kalder den mikrobiotaforstyrrende effekt, ved vi at tarmens mikrobiom potentielt kan påvirke både omsætningen af nogle af de kemiske stoffer fra maden og optaget af sådanne stoffer i kroppen (23, 27). Dermed er tarmens bakteriesammensætning potentielt en vigtig faktor i forhold til toksiciteten af stoffer fra fødevarer, idet den både kan påvirke stoffernes biologiske aktivitet og tarmvæggens gennemtrængelighed. Eksempelvis kan bakterierne påvirke giftigheden af tungmetaller som Arsen og Cadmium ved at ændre deres valens eller ved at inkorporere dem i organiske molekyler (28). Herudover ved vi, at mikrobiomets produktion af kortkædede fedtsyrer har stor betydning for tarmvæggens integritet, som falder med alderen og er reduceret hos patienter med inflammatoriske tarmsygdomme. Mennesker med en højere gennemtrængelighed af tarmens barriere vil være mere udsatte for at optage fremmedstoffer fra tarmen til kroppen. Der er for eksempel rapporteret en sammenhæng mellem ulcerativ colitis og akkumulering af PFAS stoffer i kroppen, som kan skyldes at PFAS optages mere effektivt igennem den forstyrrede tarmbarriere, som colitis-patienter har, og/eller at PFAS øger risikoen for at udvikle sygdommen (29). Mange fremmedstoffer konjugeres i leveren, hvilket betyder, at de modificeres med det formål at gøre dem vandopløselige, så moderstoffet kan udskilles via nyrerne eller tarmen. Bakterierne i tarmen her imidlertid evnen til at dekonjugere en del af de fremmedstoffer, som er blevet konjugeret i leveren, og dermed påvirke deres udskillelse. Samlet set er der altså flere forskellige måder, hvorpå sammensætningen af bakteriesamfundet i tarmen har indflydelse på, hvordan kroppen reagerer på fremmedstoffer fra kosten. Der er dog stadig et langt stykke vej, før vi kan omsætte den eksisterende viden til konkrete strategier for, hvordan tarmbakterier kan beskytte os mod kemikalier fra maden.

## 4. Kosttilskud og ingredienser, der har til formål at påvirke mikrobiomet



*Kosttilskud. Foto: Unsplash.*

Kostens sammensætning har ubestrideligt en stor indflydelse på tarmens mikrobiom. Mens det nok er de færreste, der er bevidste om, hvor meget kosten betyder for tarmens bakterier, er det mere velkendt, at der findes forskellige typer af kosttilskud og tilsætninger, der har til formål at påvirke kroppen gennem en effekt på tarmens bakteriesamfund.

### 4.1. Probiotika

Probiotika er af WHO defineret som "levende mikroorganismer, som, når de administreres i de rette mængder, har en gavnlig effekt på værten". Denne definition er dog ret svær at anvende i praksis, da det er relativt uklart, hvordan en gavnlig effekt på raske mennesker skal dokumenteres. Man er også ved at fravige tanken om, at bakterierne nødvendigvis skal være levende for at have effekt.

I skrivende stund skal man i Danmark mærke kosttilskud med kategoribetegnelsen "probiotika", når produktet indeholder levende bakterier, typisk mælkesyrebakterier af slægterne *Lactobacillus* og/eller *Bifidobacterium*. Fødevarestyrelsen understreger dog, at det forudsættes, at betegnelsen anvendes på en sådan måde, at det ikke fremstår som en sundhedsanprisning af produktet. Betegnelsen må heller ikke anvendes på fødevarer eller fødevaringredienser, kun på kosttilskud. Årsagen er, at der ikke er tilvejebragt tilstrækkelig med epidemiologisk eller klinisk evidens for, at probiotika har en gavnlig effekt på raske mennesker. Det ændrer dog ikke ved, at en enorm mængde af laboratorieforsøg gennem tiden har indikeret, at bestemte stammer af mælkesyre-dannende bakterier og deres metaboliske slutprodukter kan

påvirke tarmbarrieren, immunsystemet og kredsløbet i en gavnlig retning (30). Herudover ved vi, at de kan have en gavnlig effekt i forhold til forebyggelse og behandling af sygdomme relateret til tarmsystemet og forebyggelse af allergier, samt at de kan afhjælpe symptomer på laktoseintolerans (31, 32). Skadevirkninger af probiotika skal blandt raske forbrugere være uhyre sjældne, og selv blandt særligt følsomme grupper skal det gerne undgås. Producenter af probiotika er derfor særligt opmærksomme på eventuelle risici for spredning af antibiotikaresistens, invasive infektioner, uønsket interferens med medicin og identifikation af særligt følsomme grupper (33).

Tidligere troede man, at probiotiske produkter blandt andet virkede ved at påvirke sammensætningen af tarmens bakteriesamfund. Vi ved nu, at indtagelse af probiotika har en forsvindende lille effekt på det bakteriesamfund, der findes i en afføringsprøve (34). Flere studier viser også, at probiotiske bakterier ikke deler sig undervejs og ikke etablerer sig som en del af tarmens bakteriepopulation, men forsvinder, når man stopper med at indtage dem (35). Det er dog vigtigt at gøre sig klart, at selvom det antal bakterieceller, der findes i en probiotikakapsel, er forsvindende lille i forhold til det enorme antal bakterier, der findes i afføring, kan bakterierne fra kapslen alligevel godt udgøre en stor del af mikrobiomet højere oppe i tyndtarmen, hvor vi har meget færre bakterier end i tyktarmen. Så selvom probiotika ikke ændrer på mikrobiomet i en afføringsprøve og ikke etablerer sig i tarmen, kan bakterierne og deres produkter godt have en vigtig interaktion med tarmens indre overflade på vejen ned igennem systemet.

De typer af bakterier, der i dag sælges som kosttilskud eller tilsættes i fødevarer som yoghurt, er typisk udvalgt mindst lige så meget på grund af deres teknologiske egenskaber som på grund af deres potentielle effekt på sundheden. For at virksomhederne kan markedsføre dem i kapsler eller fødevarer, skal de kunne dyrkes og opbevares, og de skal helst heller ikke tilføre en grim smag eller andre uønskede karakteristika til slutproduktet. Derfor er mælkesyrebakterier af slægterne *Lactobacillus* og *Bifidobacterium* gode valg – de tåler ilt, er relativt lette at opformere og kan frysetørres og opbevares uden at tabe levedygtigheden.

Nye molekylærbiologiske teknikker har gjort forskerne klogere på tarmmikrobiomets enorme kompleksitet. Vi har derfor fået øjnene op for nye slags bakterier, der udgør en væsentligt større del af det naturlige bakteriesamfund i vores tyktarm, som ser ud til at være afgørende vigtige for tarmens sundhed. Det gælder eksempelvis bakterier fra slægterne *Akkermansia* og *Faecalibacterium*. Vi kalder dem "next-generation probiotics" (36). Anvendelsen af bakterier fra disse slægter som kosttilskud eller behandling byder på en lang række udfordringer, da de er svære at dyrke i laboratoriet og ikke tåler ilt. Desuden vil der være en række bekymringer omkring sikkerheden ved at indtage nye typer af bakterieprodukter, som bør adresseres. I fremtiden vil vi måske finde en løsning på de teknologiske og sikkerhedsmæssige udfordringer og se en helt ny gruppe af probiotika på hylderne med kosttilskud.

## 4.2. Præbiotika

Ifølge det internationale videnskabelige selskab for probiotika og præbiotika (ISAPP) kan en fødevarerkomponent klassificeres som præbiotisk, hvis den opfylder følgende kriterier: (i) Den skal være modstandsdygtig over for mavens surhedsgrad, må ikke kunne nedbrydes af humane fordøjelsesenzymer og må ikke kunne absorberes fra mavetarmkanalen, (ii) den skal kunne fermenteres (omsættes) af tarmens bakterier, og (iii) den skal specifikt stimulere vækst og/eller aktivitet af tarmbakterier, som fremmer værtsorganismens sundhed (37).

Med andre ord er præbiotika en slags 'mad' til tarmens gavnlige bakterier: Det er stoffer, typisk komplekse kulhydrater eller sukkerkæder, der undslipper fordøjelsen og når ned i tyktarmen, hvor de kan bruges af de residerende mikroorganismer. En planterig kost indeholder masser af præbiotiske kulhydrater. Men de samme typer af sukkerkæder kan også fremstilles fra plantemateriale og anvendes som kosttilskud eller tilsætningsstoffer. De bedst kendte er frukto-oligosakkarider (fruktaner), galacto-

oligosakkarider (galaktaner) og beta-glucaner, samt de humane *olisakkarider*, der findes i modermælk. Fælles for dem er, at de enkelte suktermolekyler er bundet sammen med kemiske bindinger, som ikke kan nedbrydes af kroppens fordøjelsesenzymer. Derfor er der brug for bakteriernes medvirken til at klippe sukkerkæderne i mindre stykker.

I modsætning til probiotika er det veldokumenteret, at præbiotiske kosttilskud kan ændre på sammensætningen af tarmens mikrobiom, for eksempel ved at øge mængden af bakterier af slægten *Bifidobacterium* (38). Udover deres gavnlige effekter på bakteriesamfundet i tarmen har de præbiotiske kulhydrater også andre egenskaber, som gør dem attraktive som ingredienser, idet de i visse tilfælde kan anvendes som erstatning for sukker eller fedt.

Tilsætning af syntetisk fremstillede *oligosaccharider* til modermælk som erstatning for de humane oligosakkarider (HMO'er), der blev omtalt i kapitel 1.1, bliver mere og mere almindeligt. De naturlige HMO'er er svære at fremstille syntetisk i stor skala, men enkelte virksomheder har fundet måder at løse opgaven på. Det er dog svært at simulere den komplekse blanding af flere hundrede typer af HMO'er, som findes i brystmælk fra mennesker.

### 4.3. Postbiotika

Postbiotika er endnu ikke et veldefineret begreb, og er fortsat ukendt for de fleste. Det dækker over den inaktiverede samlede mængde af bakterier og de produkter, bakterierne har lavet ved omsætning af præbiotiske stoffer. Kortkædede fedtsyrer, døde bakterier og en lang række vitaminer vil være en del af sådan en 'suppe'. En del fermenterede fødevarer markedsføres under denne betegnelse. Data fra kliniske studier er indtil nu ret begrænsede, men det er blevet påvist, at inaktiverede mælkesyrebakterier har effekt mod infektioner og reducerer symptomer på en række forskellige tarmproblemer (39).

Begrebet postbiotika er nyttigt i forbindelse med fermenterede fødevarer, som senere undergår en varmebehandling, hvorved mikroorganismene dræbes, og den gavnlige effekt derfor ikke kan tilskrives probiotika. Den positive effekt på tilgængelighed af mineraler i brød fermenteret med surdej er et eksempel på en velkendt postbiotisk effekt. Aktuelt udvikles der mange fermenterede drikkevarer og fødevarer, som efterfølgende pasteuriseres eller koges. Eksempelvis er der startet produktioner af tempeh-inspirerede produkter baseret på lokale plantematerialer. Disse produkter vil formodentlig have en bedre proteinsammensætning end råvaren, og de vil formodentlig også vise sig at have andre sundhedsfremmende effekter selv efter kogning.

## 5. Kommunikation og forbrugerforståelse

Det er vores oplevelse, at der hos mange forbrugere lige nu er langt højere forventninger til, hvad man kan udrette ved at påvirke sit tarmmikrobiom, end videnskaben hidtil har kunnet indfri. Vi vil gerne understrege, at forskningen inden for tarmens bakteriesamfund i dag primært understøtter de eksisterende kostråd. Når man laver studier, der involverer kostændringer, vil man typisk se en effekt på mikrobiomet. Mikrobiomet fortæller, at vi spiser en sund kost, fordi mikroorganismene reagerer på kosten. Men det er ofte svært at få ordentligt belyst, om en sundhedsgavnlig effekt er et direkte resultat af kosten, som ikke har noget med tarmbakterierne at gøre, eller om det er ændringen i mikrobiomet, der bidrager til en sådan effekt. Derfor er det vigtigt at afdække de mekanismer, der er på spil.

Vi er også i de senere år blevet meget opmærksomme på, at ikke bare sammensætningen af vores mikrobiom, men også mikroorganismernes aktivitet påvirkes af vores kost som beskrevet i kapitel 2. En lang række stoffer (metabolitter), som udelukkende produceres af vores tarmmikrobiom, findes i tarmen, blodbanen og forskellige organer og er associeret med risikoen for at udvikle livsstilssygdomme som



hjerter-kar-sygdomme og type 2-diabetes. Mængderne af disse stoffer påvirkes i høj grad af vores kost, og hvis vi kan forstå og påvirke produktionen af dem, kan vi forebygge en lang række livstilssygdomme.

På længere sigt forventer vi derfor, at en dybere forståelse af mikrobiomet og dets aktivitet vil føre til bedre individualiserede kostråd. For eksempel kan man se, at mikrobiomet sammen med fysisk form og en række andre faktorer medvirker til at forklare, hvorfor to forskellige personer reagerer med forskellig blodsukkerstigning efter at have indtaget identiske måltider (40). Men vi mangler at forstå mekanismerne bag, hvilket er centralt for at kunne omsætte denne type observationer til personlige kostvejledninger. Selvom der stadig er et stykke vej til direkte anvendelse, er der masser af nye lovende forskningsområder i gang, som på længere sigt vil gavne menneskers sundhed. Men forskere, virksomheder, journalister og andre, der kommunikerer fra store platforme bærer et fælles ansvar for ikke at misfortolke eller oversælge, hvad vi ved om, hvordan tarmens mikroskopiske beboere påvirker os (41).

## 6. Referencer

1. Laursen MF, Bahl MI, Licht TR. 2021. Settlers of our inner surface – Factors shaping the gut microbiota from birth to toddlerhood. *FEMS Microbiol Rev.*
2. Espey MG. 2013. Role of oxygen gradients in shaping redox relationships between the human intestine and its microbiota. *Free Radic Biol Med.*
3. Laursen MF, Sakanaka M, von Burg N, Mörbe U, Andersen D, Moll JM, Pekmez CT, Rivollier A, Michaelsen KF, Mølgaard C, Lind MV, Dragsted LO, Katayama T, Frandsen HL, Vinggaard AM, Bahl MI, Brix S, Agace W, Licht TR, Roager HM. 2021. Bifidobacterium species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut. *Nat Microbiol* 6:1367–1382.
4. Laursen MF. 2021. Gut Microbiota Development: Influence of Diet from Infancy to Toddlerhood. *Ann Nutr Metab* 77:21–34.
5. Laursen MF, Andersen LBB, Michaelsen KF, Mølgaard C, Trolle E, Bahl MI, Licht TR. 2016. Infant Gut Microbiota Development Is Driven by Transition to Family Foods Independent of Maternal Obesity. *mSphere* 1:e00069-15.
6. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. 2017. First foods and gut microbes. *Front Microbiol* 8:1–8.
7. Laursen MF, Zachariassen G, Bahl MI, Bergström A, Høst A, Michaelsen KF, Licht TR. 2015. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood. *BMC Microbiol* 15:154.
8. Laursen MF, Laursen RP, Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF, Frøkiær H, Bahl MI, Licht TR. 2017. Faecalibacterium gut colonization is accelerated by presence of older siblings. *mSphere* 2:e00448-17.
9. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. 2012. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes.*
10. Kelly SM, Munoz-Munoz J, van Sinderen D. 2021. Plant Glycan Metabolism by Bifidobacteria. *Front Microbiol* 12:25.
11. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, Kahleova H. 2019. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr* 6.
12. Hansen LBS, Roager HM, Søndertoft NB, Gøbel RJ, Kristensen M, Vallès-Colomer M, Vieira-Silva S, Ibrügger S, Lind M V., Mærkedahl RB, Bahl MI, Madsen ML, Havelund J, Falony G, Tetens I, Nielsen T, Allin KH, Frandsen HL, Hartmann B, Holst JJ, Sparholt MH, Holck J, Blennow A, Moll JM, Meyer AS, Hoppe C, Poulsen JH, Carvalho V, Sagnelli D, Dalgaard MD, Christensen AF, Lydolph MC, Ross AB, Villas-Bôas S, Brix S, Sicheritz-Pontén T, Buschard K, Linneberg A, Rumessen JJ, Ekstrøm CT, Ritz C, Kristiansen K, Nielsen HB, Vestergaard H, Færgeman NJ, Raes J, Frøkiær H, Hansen T, Lauritzen L, Gupta R, Licht TR, Pedersen O. 2018. A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults. *Nat Commun* 9:4630.
13. Daley D. 2014. The evolution of the hygiene hypothesis: the role of early-life exposures to viruses and microbes and their relationship to asthma and allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 14:390–396.
14. Yuille S, Mackay WG, Morrison DJ, Tedford MC. 2015. Optimising gut colonisation resistance against *Clostridium difficile* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34:2161–2166.
15. McDonald D, Hyde E, Debelius JW, Morton JT, Gonzalez A, Ackermann G, Aksenov AA, Behsaz B, Brennan C, Chen Y, DeRight Goldasich L, Dorrestein PC, Dunn RR, Fahimipour AK, Gaffney J, Gilbert JA, Gogul G, Green JL, Hugenholtz P, Humphrey G, Huttenhower C, Jackson MA, Janssen S, Jeste D V., Jiang L, Kelley ST, Knights D, Kosciolk T, Ladau J, Leach J, Marotz C, Meleshko D, Melnik A V.,

- Metcalf JL, Mohimani H, Montassier E, Navas-Molina J, Nguyen TT, Peddada S, Pevzner P, Pollard KS, Rahnavard G, Robbins-Pianka A, Sangwan N, Shorestein J, Smarr L, Song SJ, Spector T, Swafford AD, Thackray VG, Thompson LR, Tripathi A, Vázquez-Baeza Y, Vrbanac A, Wischmeyer P, Wolfe E, Zhu Q, Knight R, Mann AE, Amir A, Frazier A, Martino C, Lebrilla C, Lozupone C, Lewis CM, Raison C, Zhang C, Lauber CL, Warinner C, Lowry CA, Callewaert C, Bloss C, Willner D, Galzerani DD, Gonzalez DJ, Mills DA, Chopra D, Gevers D, Berg-Lyons D, Sears DD, Wendel D, Lovelace E, Pierce E, TerAvest E, Bolyen E, Bushman FD, Wu GD, Church GM, Saxe G, Holscher HD, Ugrina I, German JB, Caporaso JG, Wozniak JM, Kerr J, Ravel J, Lewis JD, Suchodolski JS, Jansson JK, Hampton-Marcell JT, Bobe J, Raes J, Chase JH, Eisen JA, Monk J, Clemente JC, Petrosino J, Goodrich J, Gauglitz J, Jacobs J, Zengler K, Swanson KS, Lewis K, Mayer K, Bittinger K, Dillon L, Zaramela LS, Schriml LM, Dominguez-Bello MG, Jankowska MM, Blaser M, Pirrung M, Minson M, Kurisu M, Ajami N, Gottel NR, Chia N, Fierer N, White O, Cani PD, Gajer P, Strandwitz P, Kashyap P, Dutton R, Park RS, Xavier RJ, Mills RH, Krajmalnik-Brown R, Ley R, Owens SM, Klemmer S, Matamoros S, Mirarab S, Moorman S, Holmes S, Schwartz T, Eshoo-Anton TW, Vigers T, Pandey V, Treuren W Van, Fang X, Zech Xu Z, Jarmusch A, Geier J, Reeve N, Silva R, Kopylova E, Nguyen D, Sanders K, Salido Benitez RA, Heale AC, Abramson M, Waldispühl J, Butyaev A, Drogaris C, Nazarova E, Ball M, Gunderson B. 2018. American Gut: an Open Platform for Citizen Science Microbiome Research. *mSystems* 3.
16. Hansen EB. 2018. Redox reactions in food fermentations. *Curr Opin Food Sci* 19:98–103.
  17. Russell WR, Hoyles L, Flint HJ, Dumas M-E. 2013. Colonic bacterial metabolites and human health. *Curr Opin Microbiol* 16:246–54.
  18. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. 2016. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* 165:1332–1345.
  19. Herpich C, Müller-Werdan U, Norman K. 2022. Role of plant-based diets in promoting health and longevity. *Maturitas* 165:47–51.
  20. Vipperla K, O’Keefe SJ. 2016. Diet, microbiota, and dysbiosis: a “recipe” for colorectal cancer. *Food Funct*.
  21. Procházková N, Falony G, Dragsted LO, Licht TR, Raes J, Roager HM. 2023. Advancing human gut microbiota research by considering gut transit time. *Gut* 72:180–191.
  22. Sah DK, Arjunan A, Park SY, Do Jung Y. 2022. Bile acids and microbes in metabolic disease. *World J Gastroenterol* 28:6846.
  23. Licht TR, Bahl MI. 2019. Impact of the gut microbiota on chemical risk assessment. *Curr Opin Toxicol* 15.
  24. Naimi S, Viennois E, Gewirtz AT, Chassaing B. 2021. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. *Microbiome* 9:1–19.
  25. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, Mor U, Dori-Bachash M, Federici S, Zmora N, Leshem A, Heinemann M, Linevsky R, Zur M, Ben-Zeev Brik R, Bukimer A, Eliyahu-Miller S, Metz A, Fischbein R, Sharov O, Malitsky S, Itkin M, Stettner N, Harmelin A, Shapiro H, Stein-Thoeringer CK, Segal E, Elinav E. 2022. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell* 185:3307-3328.e19.
  26. Nielsen LN, Roager HM, Casas ME, Frandsen HL, Gosewinkel U, Bester K, Licht TR, Hendriksen NB, Bahl MI. 2017. Glyphosate has limited short-term effects on commensal bacterial community composition in the gut environment due to sufficient aromatic amino acid levels. *Environ Pollut* 233:364–376.
  27. Claus SP, Guillou H, Ellero-Simatos S, Cerniglia CE, Chen H. 2016. The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants? *nj Biofilms Microbiomes* 2:16003.

28. Assefa S, Köhler G. 2020. Intestinal Microbiome and Metal Toxicity HHS Public Access. *Curr Opin Toxicol* 19:21–27.
29. Steenland K, Zhao L, Winquist A, Parks C. 2013. Ulcerative colitis and perfluorooctanoic acid (PFOA) in a highly exposed population of community residents and workers in the Mid-Ohio Valley. *Environ Health Perspect*.
30. Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N, Fakiri EM. 2013. Health Benefits of Probiotics: A Review. *ISRN Nutr* 2013:1–7.
31. Dronkers TMG, Ouwehand AC, Rijkers GT. 2020. Global analysis of clinical trials with probiotics. *Heliyon* 6:e04467.
32. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. 2019. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16:605–616.
33. Merenstein D, Pot B, Leyer G, Ouwehand AC, Preidis GA, Elkins CA, Hill C, Lewis ZT, Shane AL, Zmora N, Petrova MI, Collado MC, Morelli L, Montoya GA, Szajewska H, Tancredi DJ, Sanders ME. 2023. Emerging issues in probiotic safety: 2023 perspectives. *Gut Microbes* 15.
34. Kristensen NB, Bryrup T, Allin KH, Nielsen T, Hansen TH, 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.
35. Laursen MF, Laursen RP, Larnkjær A, Michaelsen KF, Bahl MI, Licht TR. 2017. Administration of two probiotic strains during early childhood does not affect the endogenous gut microbiota composition despite probiotic proliferation. *BMC Microbiol* 17:175.
36. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. 2017. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol* 2017 25 2:1–6.
37. Scott KP, Tuohy KM, Mach -Istituto FE, San A, All'adige M, Gibson GR, Rastall RA, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, Gareau M, Murphy EF, Saulnier D, Loh G, Macfarlane S, Delzenne N, Ringel Y, Kozianowski G, Dickmann R, Lenoir-Wijnkoop I, Walker C, Buddington R. 2010. Dietary prebiotics: current status and new definition. *researchgate.net* 7:1–19.
38. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. 2009. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr* 101:541–550.
39. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, Sanders ME, Shamir R, Swann JR, Szajewska H, Vinderola G. 2021. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021 189 18:649–667.
40. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, Ben-Yacov O, Lador D, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, Suez J, Mahdi JA, Matot E, Malka G, Kosower N, Rein M, Zilberman-Schapira G, Dohnalová L, Pevsner-Fischer M, Bikovsky R, Halpern Z, Elinav E, Segal E. 2015. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell* 163:1079–1094.
41. Shan Y, Segre JA, Chang EB. 2019. Responsible stewardship for communicating microbiome research to the press and public. *Nat Med*. Nature Publishing Group.