

Tarmfloraen – på helsa løs

Vigdís Aas^{1,2}, Ane Gedde-Dahl¹, Ragna Husby Tingstad¹ og Colin Charnock¹

1. Institutt for naturvitenskapelige helsefag, Høgskolen i Oslo og Akershus

2. Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim

E-post: vigdis.aas@hioa.no

SAMMENDRAG

Hensikt

I løpet av de siste årene har det fremkommet holdepunkter for at ubalanse eller forstyrrelser i tarmfloraen, såkalt dysbiose, bidrar til utvikling av enkelte metabolske sykdommer. Hensikten med denne artikkelen er å gi en kortfattet beskrivelse av hvordan endringer i tarmens mikrobiota kan være involvert i patofysiologien ved fedme, type 2-diabetes og aterosklerose.

Materiale og metoder

Oversikten er basert på et skjønnsmessig utvalg av relevante artikler funnet etter litteratursøk i PubMed.

Resultater

Pasienter med fedme, type 2-diabetes og aterosklerose har en annen bakteriesammensetningen i tarmen enn friske kontrollpersoner, og det kan synes som om bakteriemangfoldet er mindre. Både fedme, type 2-diabetes og aterosklerose er kroniske inflammasjonstilstander der tarmbakterier eller deres produkter kan spille en viktig rolle. Bruk av pre-, pro- og antibiotika er studert som behandlingsstrategier ved dysbiose. Resultatene tyder på at både pre- og probiotika kan ha et terapeutisk potensial, mens den kliniske dokumentasjonen er foreløpig begrenset. Det er antakelig flere ulemper enn fordeler knyttet til intervensjon med antibiotika i denne sammenhengen.

Konklusjon

Mekanismene for hvordan tarmens mikrobiota bidrar i utvikling av fedme, type 2-diabetes og aterosklerose er blant annet knyttet til ulike bakterieprodukter og inflammasjon. Dette åpner for manipulasjon av tarmfloraen som et mulig terapeutisk prinsipp i behandling av metabolske sykdommer.

HOVEDBUDSKAP

Fedme, type 2-diabetes og aterosklerose er tilstander assosiert med endringer i tarmens mikrobiota.

Sammensetningen av tarmens mikrobiota spiller en viktig rolle for energiopptak og inflammasjon.

Både prebiotika og probiotika kan ha et terapeutisk potensial, men den kliniske dokumentasjonen for helsebringende effekter er foreløpig begrenset.

Det er antakelig flere ulemper enn fordeler knyttet til intervensjon med antibiotika for å endre tarmens mikrobiota.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Mennesker blir tidlig kolonisert med mikrober som gjør kroppen til sitt naturlige oppholdssted, og vi etablerer det vi kaller vår normalflora eller mikrobiota. Vi har normalt et gjensidig nytteforhold med mikroorganismene våre. Tarmens mikrobiota er helt nødvendig for oss, for normal utvikling og modning av immunsystemet, for nedbrytning av toksiske og kreftfremkallende stoffer i kosten, syntese av vitaminer, fermentering av ufordøyelig materiale og absorpsjon av elektrolytter og mineraler. I løpet av de siste årene har det imidlertid blitt klart at forholdet mellom oss og bakteriene våre er mer komplisert enn vi har trodd, og at mikrobiotaens sammensetning kan ha konsekvenser for en hel rekke tilstander man umiddelbart ikke ville forbinde med mikrober.

I 2008 startet det amerikanske humane mikrobiom-prosjektet som har som mål å karakterisere det totale mikrobielle genom (mikrobiomet) på fem hovedsteder i kroppen (nese- og munnhule, gastrointestinaltrakten, urogenitaltrakten og huden), og studere sammenhenger mellom mikrobiomet og vår

helse. Samtidig startet også det europeiske prosjektet MetaHit som fokuserer på tarmens mikrobiota. Den mest omfattende og best studerte mikrobiota er tarmfloraen som består av cirka 10^{14} bakterier (1). Dette betyr at det er cirka 10 ganger så mange bakterier i tarmen som egne celler i kroppen, og det humane genom utgjør mindre enn 10 % av kroppens totale DNA. Tarmfloraen består av tusenvis av forskjellige bakteriearter. Rekkene *Bacteroidetes* og *Firmicutes* er de dominerende.

Kolonisering av tarmen skjer fra fødselen av, og allerede i 3–4-årsalder regnes mikrobiotaen å være fullt utviklet. Det er store interindividuelle forskjeller i endelig sammensetningen av bakteriefloraen, og sammensetningen påvirkes av en lang rekke miljøfaktorer som diett, legemidler, sykdom, lokalisering, alder og livsstil. Vertens genetiske materiale spiller også en stor rolle. Det er vist at eneggede tvillinger har mer ensartet tarmflora enn toeggede tvillinger, og slektninger har likere flora enn ubeslektede. Selv ektefeller som lever i samme miljø og har samme matvaner, har like forskjellige tarmflora som andre ubeslektede individer (2). Etter at tarmfloraen er fullt utviklet, skjer det liten endring i hvilke hovedgrupper av bakterier (rekker) som finnes der, men ytre faktorer kan endre den økologiske balansen og forholdet mellom ulike arter og slekter, samt redusere mangfoldet. For eksempel er det vist at slekter som *Bacteroides* fremmes av en vestlig diett, mens *Prevotella* er assosiert med et fiberrikt kosthold (1).

I løpet av de siste årene har det fremkommet holdepunkter for at ubalanse eller forstyrrelser i tarmfloraen, såkalt dysbiose, bidrar til patogenesen av enkelte sykdommer. Hensikten med denne artikkelen er å gi en kortfattet beskrivelse av hvordan endringer i tarmens mikrobiota kan være involvert i patofysiologien ved fedme, type 2-diabetes og aterosklerose. Det må imidlertid poengteres at dette er et nytt forskningsfelt hvor flere studier er nødvendig for å kunne fastslå årsakssammenhenger.

MATERIALE OG METODE

Oversikten er basert på et skjønnsmessig utvalg av relevante artikler funnet etter litteratursøk i PubMed med ulike kombinasjoner av søkeordene «gut microbiota», «obesity», «type 2 diabetes», «atherosclerosis», «probiotics», «pre-biotics» og «antibiotics».

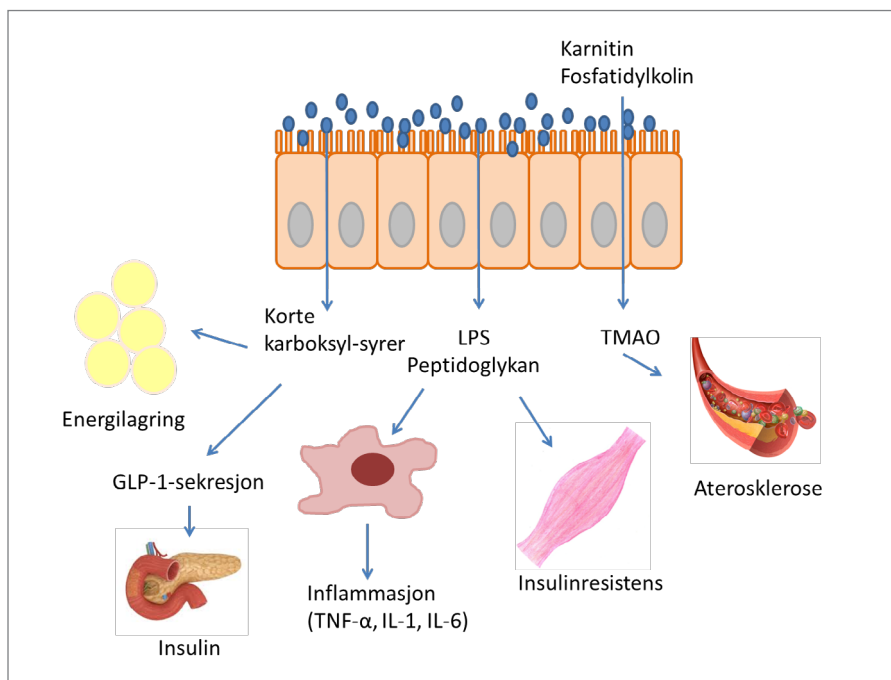
RESULTATER

Fedme

Fedme ses på av mange som en ren ubalanse mellom energiinntak og energiforbruk hvor energiregnskapet går i pluss. Etiologien bak utvikling av fedme er imidlertid uhyre kompleks og omfatter genetiske, psykiske og hormonelle faktorer i tillegg til miljøfaktorer. Nylig har man blitt klar over at fedme også har en viktig mikrobiologisk komponent. Man har sett at bakteriesammensetningen i tarmen til overvektige er forskjellig fra slanke personers. Det bakterielle mangfoldet er mindre hos overvektige enn hos slanke (3). Tidlige studier viste at fordelingen av de to dominerende rekkene *Bacteroidetes* og *Firmicutes* er endret, med økt andel *Firmicutes* og redusert andel *Bacteroidetes* hos overvektige (4). Andelen *Bacteroidetes* er vist å øke igjen ved vektreduksjon, både med ulike dietter (4, 5) og ved fedmeoperasjon (5). Flere nyere studier finner imidlertid ikke endret ratio mellom *Bacteroidetes* og *Firmicutes* hos overvektige (6–8). Så selv om overvekt og energiinntak kan påvirke tarmens mikrobiota, er det fortsatt uavklart om endring i tarmfloraen bidrar til utvikling av fedme. Et holdepunkt for at tarmfloraen kan være en årsaksfaktor er at sterile mus som får mikrobiota fra overvektige personer blir overvektige, mens de som får mikrobiota fra tynne personer forblir tynne (9). En studie fra Finland som peker i samme retning, viste at barn som var overvektige ved 7-årsalder hadde en annerledes tarmflora som spebarn enn normalvektige 7-åringer (10). Fødselsvei har betydning for hvilke bakterier vi først kommer i kontakt med, og fødsel ved keisersnitt er i en studie vist å være assosiert med overvekt i 10–11-årsalder (11), noe som kan indikere at tarmfloraen kan medvirke til fedmeutvikling.

Type 2-diabetes

Type 2-diabetes er en tilstand med tiltakende insulinresistens og gradvis sviktende insulinproduksjon. Hvordan det hele starter og utvikler seg er imidlertid fortsatt uklart. Man vet at det er en sterk sammenheng mellom fedme og type 2-diabetes, og at tilstedeværelse av en kronisk inflammasjonstilstand antakelig er viktig. Nylig har man satt fokus på at tarmfloraen kan ha



Figur 1. Tarmbakteriene lager signalstoffer og nedbrytningsprodukter som kan komme over fra tarmen til blodbanen og ha effekt i ulike organer. Kortkjedede karboksylsyrer dannes når bakteriene bryter ned ufordøyelige karbohydrater (prebiotika). Karboksylsyrer kan gå til energilagring eller ha viktige signalfunksjoner i kroppen, blant annet stimulere insulinsekresjon via GLP-1 (glukagonliknende peptid-1). Stoffer direkte derivert fra bakteriene som LPS (lipopolysakkarid) og peptidoglykan stimulerer immunsystemet og fører til sekresjon av pro-inflammatoriske cytokiner som TNF- α (tumornekrosefaktor- α), IL-1 (interleukin-1) og IL-6 (interleukin-6), eller kan virke direkte på muskulatur og indusere insulinresistens. Fra karnitin og fosfatidylkolin i maten kan visse bakterier lage TMAO (trimetylamin-N-oksyd) som har en aterogen effekt i blodårer.

betydning ved type 2-diabetes også, og kanskje kan bakterier i tarmen eller deres produkter være pådrivere i inflammasjonen, samt være et bindeledd mellom fedme og type 2-diabetes (12).

Det er igjen vist at tarmfloraen hos personer med etablert type 2-diabetes er forskjellig fra voksne uten diabetes med samme vekt og alder (13–16). En måte å studere dette på er såkalte «metagenome-wide association studies» (MGWAS) hvor man studerer hele tarmfloraens sammensetning (mikrobiomet) og sammenfatter det med kliniske data fra pasienten. I slike studier er det blant annet funnet at de med type 2-diabetes har lavere andel butyratproduserende bakterier (15, 16). Butyrat, sammen med andre kortkjedede fettsyrer, er kjent å ha en gunstig effekt på tarmens struktur og funksjon. Tilstedeværelse av bakterielt DNA i blod er også vist å være en selvstendig risikofaktor for utvikling av type 2-diabetes (17). Det er uvisst om disse bakteriene kommer fra tarmen, men det er en reell mulighet for det. Overføring av tarmflora fra tynne per-

soner til personer med fedme og nedsatt glukosetoleranse (metabolsk syndrom) resulterte i økt insulin sensitivitet 6 uker etter fæcestransplantasjonen og økt andel butyratproduserende bakterier i tarmen (18). Bedringen i insulinfølsomhet i denne studien kunne ikke forklares av endringer i diett, energiforbruk eller hormonnivåer, og det antydes derfor at tarmbakterier faktisk kan ha en plass i behandling av insulinresistens og type 2-diabetes.

Aterosklerose

Aterosklerose er assosiert med lipidakkumulering og kronisk inflammasjon i åreveggen, og det antas at endotoksiner fra tarmens mikrobiota bidrar til den kroniske inflammasjonen. Karakterisering av tarmfloraen hos pasienter med symptomgivende aterosklerose viste redusert forekomst av *Bacteroidetes* sammenliknet med friske kontrollerte (19). Nylig er det også vist at tarmens mikrobiota deltar i dannelsen av trimetylamin (TMA) ved nedbrytning av næringsstoffene fosfatidylkolin og karnitin (20). TMA blir videre omdannet til den

Faktaramme 1.

Mikrobiota	Mikroflora og mikrofauna som består av mikroorganismer
Tarmens mikrobiota	Tarmflora
Mikrobiom	Det genetiske materialet i mikrobiota
Antibiotika	Legemidler som dreper eller hemmer veksten av mikroorganismer
Prebiotika	Stoffer som gir næring til de gode tarmbakteriene og derigjennom hemmer kolonisering og oppblomstring av sykdomsfremmende bakterier
Probiotika	Matvarer eller kosttilskudd som inneholder levende mikroorganismer som fremmer en sunn bakterieflora i tarmkanalen. De fleste probiotika inneholder bakterier fra slektene <i>Lactobacillus</i> og <i>Bifidobacterium</i> , og det finnes en rekke ulike arter med litt forskjellige egenskaper.
Symbiotika	En betegnelse for samarbeidet (symbiosen) mellom probiotika og prebiotika samt stoffskifteproduktene som kommer ut av dette samspillet

aterogene forbindelsen trimetylamin-N-oksyd (TMAO) i leveren. Humanstudier har vist at økt plasmakonsentrasjon av TMAO er forbundet med økt risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser (21). Den påviste sammenhengen mellom mikroflora, dietært fosfatidylkolin og aterosklerose, tyder på at endring i tarmfloraen kan være en behandlingsstrategi også for kardiovaskulære sykdommer.

Mekanismer

På hvilken måte en dysbiotisk tarmflora kan bidra til sykdom er for tiden gjenstand for stor interesse og intens forskningsvirksomhet. Noen foreslåtte mekanismer for hvordan mikrobiota kan være involvert i utviklingen av fedme, type 2-diabetes og aterosklerose er oppsummert i figur 1.

Energiestraksjon

Den enkleste forklaringen på hvordan endret mikrobiota kan gi fedme, er at visse bakterier kan ekstrahere mer energi ut av maten ved mer fullstendig nedbrytning av ufordøyelige karbohydrater og bidra til individuelle variasjoner i kaloriestraksjon. Denne mekanismen har liten støtte i litteraturen, men det er vist at økt andel *Firmicutes* og redusert andel *Bacteroidetes*, som også er sett ved fedme, er assosiert med økt energiopptak (22). Videre er det også vist i mus at høyfettdiett raskt gir en økning av arter tilhørende rekken *Firmicutes* (23).

I tarmbakterienes fermenteringspro-

sess dannes det flere korte karboksylsyrer som butyrat, acetat og propionat. Disse fettsyrene kan passere over tarmveggen og gjenfinnes i blodet. Hva disse karboksylsyrer gjør er foreløpig uklart, men i tillegg til å være energikilder er de vist å fungere som signalstoffer med blant annet antiinflammatoriske effekter (24). Acetat og propionat kan brukes i *de novo* syntese av glukose og fettsyrer i leveren, mens butyrat stimulerer både proliferasjon og differensiering av tarmepitelceller. Butyrat har også antiinflammatoriske egenskaper, og plasmakonsentrasjonen av butyrat er vist å være redusert hos personer med fedme (25). Interessant nok er det også vist at både propionat og butyrat kan stimulere sekresjonen av inkretinhormonet glukagonlignende peptid-1 (GLP-1). GLP-1 stimulerer insulinsekresjon fra bukspyttkjertelen og har dermed blodglukose-senkende effekt (1).

Inflammasjon

Både fedme, type 2-diabetes og aterosklerose er alle kroniske inflammasjonstilstander med påvist endotoksemi, det vil si målbar nivåer av lipopolysakkarid (LPS) i blodet. LPS er en bestanddel av bakterieveggen i gram-negative bakterier og kan i visse tilfeller passere fra tarmen over i blodbanen. Blant annet har LPS stor affinitet for kylomikroner, og en fettrik diett kan dermed øke absorpsjon av LPS (26). I tillegg kan en fettrik diett i seg selv øke permeabiliteten i tarmen

(27). LPS er en kraftig aktivator av det uspesifikke immunforsvaret og stimulerer blant annet makrofager til å produsere en rekke pro-inflammatoriske cytokiner som tumornekrosefaktor- α (TNF- α), interleukin-1 og interleukin-6 (IL-1, IL-6). Disse cytokinene medierer insulinresistens i perifere vev, og det er sannsynlig at LPS bidrar til å opprettholde den kroniske inflammasjonstilstanden.

Som en del av vårt medfødte, uspesifikke immunforsvar, har vi ulike reseptorer som gjenkjenner patogenassosierte molekyllære mønstre (PAMP), som for eksempel LPS. Toll-liknende reseptorer (TLR) utgjør en slik gruppe og er lokalisert i cellemembranen og cytoplasma til mange celletyper. LPS kan indusere insulinresistens i muskler direkte via binding til reseptoren TLR-4. Mus eksponert for LPS utviklet insulinresistens, dyslipidemi og fedme (28, 29), mens mus som manglet TLR-4 var resistente mot utvikling av LPS-indusert fedme (30). Også andre stoffer fra bakteriene i tarmen, som peptidoglykan, kan komme over i blodbanen og er vist å føre til insulinresistens *in vitro* (31). Peptidoglykan er ligand for en annen gruppe PAMP-reseptorer, såkalte NOD-reseptorer (nukleotid oligomerisering domene-liknende reseptorer). Disse reseptorene er lokalisert intracellulært, aktiverer mange av de samme signalveiene som TLR-reseptorene og fører til sekresjon av pro-inflammatoriske cytokiner.

TMA som dannes i tarmen ved mikrobiell metabolisme av karnitin og fosfatidylkolin

(finnes mye i rødt kjøtt, melk og egg) er knyttet til aterosklerotisk sykdom, og kanskje også hjertesykdom mer generelt (32). Foreslåtte mekanismer for de aterogene effektene av TMAO inkluderer oppregulering av scavenger-reseptor på makrofager og redusert revers kolesterol transport (21).

Endring av tarmens mikrobiota med pre-, pro- og antibiotika

Basert på en antatt sammenheng mellom mikrobiota og sykdom, er muligheter for å manipulere tarmens mikrobiota en interessant terapeutisk strategi.

Prebiotika

Prebiotika er ufordøyelige karbohydrater som stimulerer vekst av gunstige bakterier i tarmen. Det har lenge vært etablert sannhet at et fiberrikt kosthold er sunt, og det er vist at det øker andelen *Bacteroides* og reduserer *Firmicutes* og *Enterobacteriaceae*. En kontrollert kostholdsstudie viste endringer i tarmfloraen allerede etter 24 timer ved overgang til lavfett-/høyfiberdiett (33). En fôringsstudie i mus tyder på at prebiotika kan ha et terapeutisk potensial, da mus føret med prebiotika fikk redusert endotoksemi og bedret glukosetoleranse ved samtidig høyfettdiøring i forhold til mus som kun fikk høyfettdiøt (34). Den økte glukosetoleransen var positivt korrelert med innholdet av bifidobakterier i tarmen.

Probiotika

Probiotika er levende bakterier som gis i den hensikt å ha en gunstig helseeffekt på mottakeren. De mest kjente probiotiske bakteriene er bifidobakterier og laktobasiller. Det er nylig vist at overvektige og diabetiske mus som ble føret med en stamme av *Bifidobacterium* gikk ned i vekt og fikk økt glukosetoleranse (35). Den kliniske dokumentasjonen for helsebringende effekter av slike bakterier i humanstudier er foreløpig begrenset. Visse *Lactobacillus*-arter synes å være økt ved type 2-diabetes (13), noe som kan tyde på at laktobasiller som probiotika snarere kan være uheldig.

Ettersom det kan være vanskelig å knytte gunstige og ugunstige helseeffekter til enkeltbakterier, er overføring av hele mikrobiotaen fra friske personer til syke personer, såkalt fæcestransplantasjon, en annen terapeutisk tilnærming. Fæcestransplantasjon er anerkjent behandling ved *Clostridium difficile*-infeksjoner, men er også nylig forsøkt ved metabolsk syndrom (18). Overføring av fæces via duodenal-sonde fra slanke personer til overvektige personer med metabolsk syndrom førte til signifikant bedret insulinfølsomheten 6

uker etter infusjonen (18). Det er imidlertid ukjent hvor lenge en slik effekt vil vedvare, og foreløpig foreligger lite dokumentasjon utover denne ene studien.

BSH-aktive (gallesalt-hydrolase-aktive) probiotiske bakterier har vært forsøkt som kolesterolsenkende behandling (36). Laktobasiller, bifidobakterier, klostridier, enterokokker med flere er alle BSH-aktive, og en metaanalyse av alle kliniske studier med disse probiotiske bakteriene viste cirka 3 % reduksjon i LDL (36).

Antibiotika

Antibiotikabehandling vil angripe tarmfloraen bredt og upresist, og det er rimelig å anta at det vil være uheldig å endre tarmfloraen på denne måten ved tilstander som fedme, type 2-diabetes og aterosklerose. Foreløpige studier viser tvetydige funn. Det er vist i flere dyrestudier at glukosetoleranse og insulinsensitivitet forbedres etter antibiotikabehandling (37), mens andre studier har vist at tidlig eksponering av mus for subterapeutiske konsentrasjoner av antibiotika disponerer for fedme (38). Det foreligger også humane epidemiologiske data som tyder på en sammenheng mellom antibiotikabruk før 6 måneders alder og fedme i barne- og ungdomsårene (38). Hos voksne pasienter med infeksjons endokarditt er det sett en kraftig vektøkning etter antibiotikabehandling med vancomycin og gentamycin, og en vancomycinresistent stamme av *Lactobacillus* ble funnet i fæces (39). Mange forskningsdata peker på en sammenheng mellom *Chlamydia pneumoniae* og aterosklerose, men en prospektiv randomisert, kontrollert studie med antibiotikabehandling (azitromycin) som sekundær profylakse viste ingen reduksjon i forekomsten av kardiovaskulære hendelser (40). Disse observasjonene tyder på at mikrobiota har betydning for fedme, type 2-diabetes og aterosklerotisk sykdom, men at intervensjon med antibiotika er vanskelig og antakelig uheldig, særlig i spe- og småbarnsalder. Problematikk rundt antibiotikaresistens gjør det dessuten vanskelig å se for seg behandling av disse tilstandene med antibiotika.

Antidiabetiske legemidler og mikrobiota

Som beskrevet kan mikrobiotaen påvirkes av kostholdet, men også av legemidler. Metformin, førstvalgspreparatet mot type 2-diabetes, endrer tarmfloraen samtidig som det påvirker gallesyremetabolismen og tarmhormonene. Disse tarmeffektene av metformin kan være viktige siden intravenøst administrert metformin har dårligere blodsukkersenkende effekt enn peroral

administrert. De vanligste bivirkningene av metformin er også gastrointestinale (41). Det antidiabetiske legemiddelet acarbose kan også endre tarmfloraen. Økt mengde bifidobakterier er vist etter 4 ukers behandling (42).

Til slutt kan det være verdt å nevne at tarmbakteriene også kan påvirke legemidler. De kan blant annet metabolisere legemidler til aktive eller inaktive metabolitter, endre absorpsjon og påvirke enterohepatisk sirkulasjon. Dette er kanskje et område i farmakologisk sammenheng man ikke har tatt så mye hensyn til, og som kan utnyttes bedre med større forståelse for mikrobiotaens betydning.

KONKLUSJON/OPPSUMMERING

Mekanismene for hvordan tarmens mikrobiota bidrar i utvikling av fedme, type 2-diabetes og aterosklerose er blant annet knyttet til ulike bakterieprodukter og inflammasjon. Dette åpner for manipulasjon av tarmfloraen som et mulig terapeutisk prinsipp i behandling av metabolske sykdommer.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242–9.
2. Zoetendal EG, Ben-Amor K, Akkermans AD et al. DNA isolation protocols affect the detection limit of PCR approaches of bacteria in samples from the human gastrointestinal tract. *Syst Appl Microbiol* 2001; 24: 405–10.
3. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480–4.
4. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–3.
5. Furet JP, Kong LC, Tap J et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010; 59: 3049–57.
6. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 2365–70.
7. Schwartz A, Taras D, Schafer K et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010; 18: 190–5.
8. Finucane MM, Sharpston TJ, Laurent TJ et al. A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter. *PLoS One* 2014; 9: e84689.
9. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE et al. Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice. *Science* 2013; 341: 1079–U49.
10. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 534–8.
11. Goldani MZ, Barbieri MA, da Silva AA et al. Cesarean section and increased body mass index in school children: two cohort studies from distinct

- socioeconomic background areas in Brazil. *Nutr J* 2013; 12: 104.
12. Carvalho BM, Saad MJ. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 986734.
 13. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS one* 2010; 5: e9085.
 14. Zhang X, Shen D, Fang Z et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS one* 2013; 8: e71108.
 15. Qin J, Li Y, Cai Z et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55–60.
 16. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99–103.
 17. Amar J, Serino M, Lange C et al. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia* 2011; 54: 3055–61.
 18. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913–6 e7.
 19. Karlsson C, Malmstrom L, Aebbersold R et al. Proteome-wide selected reaction monitoring assays for the human pathogen *Streptococcus pyogenes*. *Nature Commun* 2012; 3: 1301.
 20. Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab* 2013; 17: 49–60.
 21. Tang WH, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575–84.
 22. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 58–65.
 23. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009; 137: 1716–24 e1–2.
 24. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 207–15.
 25. Vice E, Privette JD, Hickner RC et al. Ketone body metabolism in lean and obese women. *Metabolism* 2005; 54: 1542–5.
 26. Erridge C, Attina T, Spickett CM et al. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1286–92.
 27. Moreira AP, Teixeira TF, Ferreira AB et al. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Brit J Nutr* 2012; 108: 801–9.
 28. Liang H, Hussey SE, Sanchez-Avila A et al. Effect of lipopolysaccharide on inflammation and insulin action in human muscle. *PLoS one* 2013; 8: e63983.
 29. Frisard MI, McMillan RP, Marchand J et al. Toll-like receptor 4 modulates skeletal muscle substrate metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: E988–98.
 30. Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761–72.
 31. Tamrakar AK, Schertzer JD, Chiu TT et al. NOD2 activation induces muscle cell-autonomous innate immune responses and insulin resistance. *Endocrinology* 2010; 151: 5624–37.
 32. Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2014; 124: 4204–11.
 33. Wu GD, Chen J, Hoffmann C et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105–8.
 34. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374–83.
 35. Stenman LK, Waget A, Garret C et al. Potential probiotic *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420 prevents weight gain and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Benef Microbes* 2014; 5: 437–45.
 36. Jones ML, Tomaro-Duchesneau C, Martoni CJ et al. Cholesterol lowering with bile salt hydrolase-active probiotic bacteria, mechanism of action, clinical evidence, and future direction for heart health applications. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 631–42.
 37. Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DM et al. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia* 2012; 55: 2823–34.
 38. Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 182–90.
 39. Thuny F, Richet H, Casalta JP et al. Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *PLoS One* 2010; 5: e9074.
 40. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2005; 352: 1637–45.
 41. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS one* 2014; 9: e100778.
 42. Su B, Liu H, Li J et al. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes* 2014; doi:10.1111/1752-0407.12232. (Epub ahead of print).

Manuskriptet ble mottatt 18. desember 2014 og godkjent 14. april 2015. ■

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

Gut microbiota – friend and foe

Background

In recent years, evidence has emerged suggesting that an imbalance or perturbation in the intestinal flora, a so-called dysbiosis, can contribute to the development of certain metabolic diseases. The aim of this review is to provide a short overview of how the gut microbiota contributes to the pathophysiology of obesity, type 2 diabetes and atherosclerosis.

Material and methods

The review is based on a qualified selection of relevant articles found by searching the PubMed database.

Results

Patients suffering from obesity, type 2 diabetes and atherosclerosis present with an atypical and less diverse content of intestinal bacteria. Obesity, type 2 diabetes and atherosclerosis are chronic inflammatory diseases where intestinal bacteria or their products can be important factors. Prebiotics, probiotics and antibiotics have been evaluated for potential benefit in the treatment of dysbiosis. Available data suggest that both pre- and probiotics may have a therapeutic value, whereas clinical documentation so far is sparse. Attempted remedy of dysbiosis by the use of antibiotics will probably have more negative than positive effects.

Conclusion

The involvement of the gut microbiota in the development of obesity, type 2 diabetes and atherosclerosis may be connected to the role of bacterial products in the inflammatory response. This opens the possibility of the gut microbiota as a potential therapeutic target for the treatment of metabolic diseases.